

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON I
UNITÉ D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 1977 - N° 632

**HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE
PAR VOIE ORALE**

A propos de 295 cas de courbes plates

Travail réalisé au Centre de Prophylaxie du Diabète
de la Région Lyonnaise
(C. P. D. R. L.)

THESE

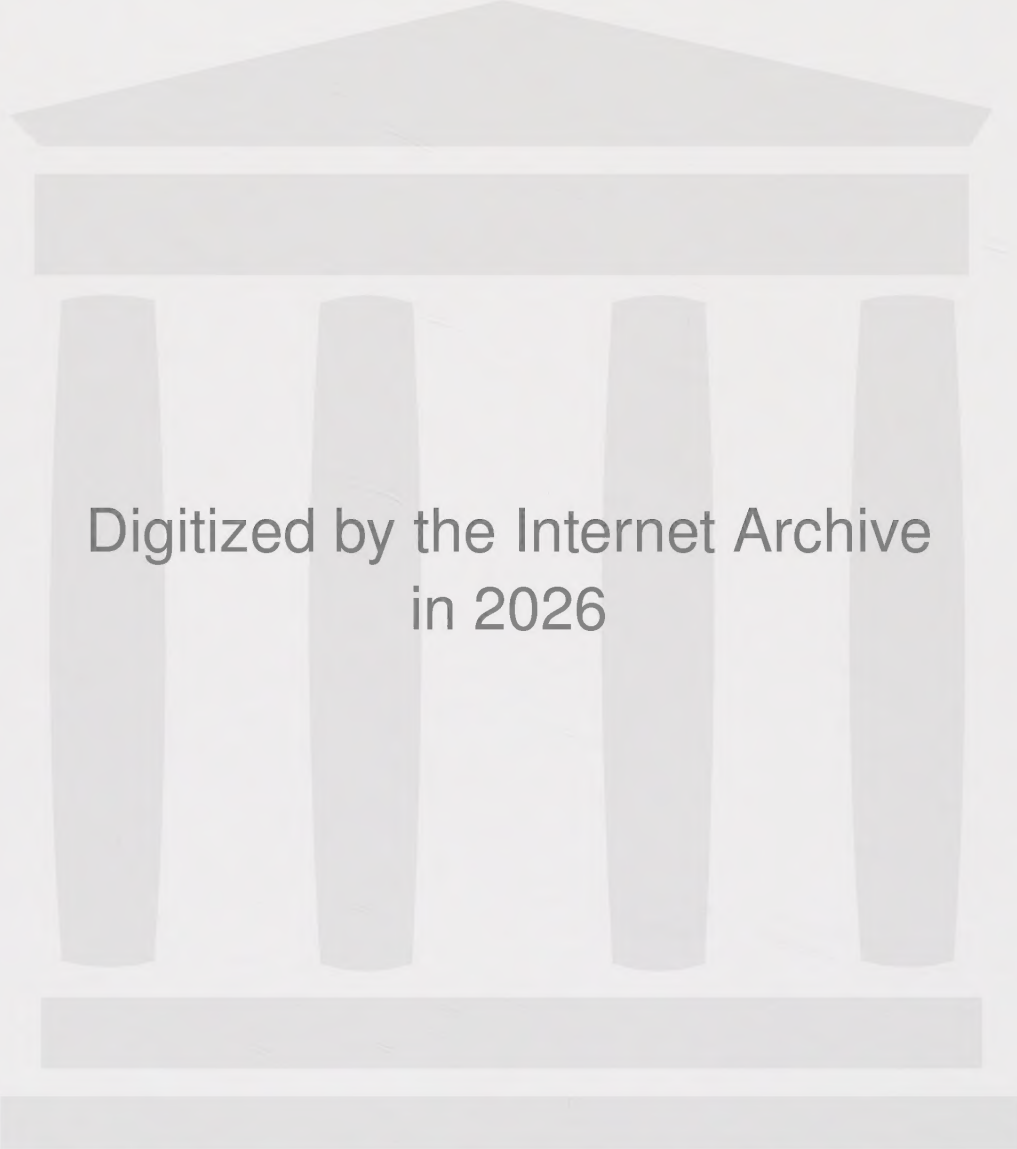
présentée à l'Université Claude-Bernard
Unité d'Enseignement et de Recherche
des Sciences Pharmaceutiques
et soutenue publiquement le 13 Juin 1977
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Marie-Bernadette PACAUT

née le 5 Octobre 1943

à LYON (Rhône)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554215_0007

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON I
UNITÉ D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 1977 - N°

**HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE
PAR VOIE ORALE**

A propos de 295 cas de courbes plates

Travail réalisé au Centre de Prophylaxie du Diabète
de la Région Lyonnaise
(C. P. D. R. L.)

THESE

présentée à l'Université Claude-Bernard
Unité d'Enseignement et de Recherche
des Sciences Pharmaceutiques
et soutenue publiquement le 13 Juin 1977
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Marie-Bernadette PACAUT

née le 5 Octobre 1943

à LYON (Rhône)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I
UNITE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE 1982 - 83

HYPEROLYSEME PROVOQUEE PAR VOIE ORALE

A propos de 122 cas de troubles digestifs

Travail realise au Centre de Recherches de l'Unite
de la section Pharmacologie
(C. M. R. 2)



presente a l'Unite de Pharmacie
dans l'enseignement et la recherche
des Sciences Pharmaceutiques
et continue actuellement le 1er juin 1983
pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Maria-Simone BACAUT

nee le 2 Octobre 1961

a LYON (France)

— UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I —

Président de l'Université	M. le Professeur D. GERMAIN
Vice Président	M. le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice Président	M. B. ROUSSET
Troisième Vice Président	M. R. LOPEZ
Secrétaire Général	M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE :

Médecine :	
GRANGE BLANCHE	M. le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS CARREL	M. le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST	M. le Professeur J. NORMAND
LYON NORD	Directeur : M. le Docteur J.P. NEIDHARDT
	Directeur honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE
Biologie Humaine	M. le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)
Techniques de Réadaptation	M. le Docteur A. MORGON (MCA)
Sciences Pharmaceutiques	M. le Professeur BIZOLLON
Sciences Odontologiques	M. le Docteur R. VINCENT
Institut régional d'éducation physique et sportive ..	Président du conseil d'UER : M. le Professeur
	R. GUILLET,
	Directeur M. A. MILLON
Mathématiques	M. le Professeur E. COMBET
Physique	M. le Professeur J. DELMAU
Chimie et Biochimie	M. le Professeur J. HUET
Sciences de la Nature	M. le Professeur R. GINET
Sciences Physiologiques	Mlle le Professeur J.F. WORBE
Institut Universitaire et Technologie n°1	M. le Professeur B. POUYET
Institut Universitaire et Technologie n°2	M. J. GALLET (Directeur ENSAM)
Observatoire	M. M. MONNET (Astronome Adjoint)
Physique Nucléaire	M. le Professeur GUSAKOW
Mécanique	Mlle le Professeur G. COMPTE-BELLOT.



A TOI MAM

A NOS ENFANTS, Fils et Filles

avec tout leur amour

A NOS PARENTS,

ce livre est la reconnaissance de tout ce que vous avez fait pour nous, et de tout ce que nous espérons faire pour vous.

A NOS BEAUX-PARENTS

pour leur accueil et leur amour

A TOUTE LA FAMILLE REYER

en part de vos encouragements

A TOUTES LES MÈRES

vous leur envoie tout son amour et tout son espoir de demain

A TOUTES SES AMES

Examineurs de la Thèse :

Président : Monsieur le Professeur M. PLAUCHU

Assesseurs : Monsieur le Professeur Ch. A. BIZOLLON
Monsieur le Professeur J. DORCHE
Monsieur le Professeur A. REVOL

A TOI Rémy,

A NOS ENFANTS, Frédéric et Géraldine

Vous êtes ma vie. . . .

A MES PARENTS,

Ce travail est la consécration de leurs sacrifices et de notre volonté commune. Eux seuls savent et se souviennent. . . .

Qu'ils soient assurés de ma gratitude et de mon amour.

A MES BEAUX-PARENTS

Pharmaciens authentiques. . . .

A TOUTE LA FAMILLE REYBIER

En gage de ma reconnaissance.

A TOUS LES MIENS

Tous ceux qui connaissent si bien le chemin de GIRON.

A TOUS MES AMIS

Et à toi Françoise, notre amie.

A LA MEMOIRE DU DOCTEUR Marcel GIGNOUX

et de SOEUR SAINT THOMAS D'AQUIN, Directrice du Cours DESBORDE.

Ils m'ont comprise et m'ont permis de faire ce que j'aimais.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur M. PLAUCHU

*Il a séduit la jeune étudiante que nous fûmes,
assidue à la visite du Patron.*

*Clinicien de grande classe, il nous a permis de
connaître le malade au delà des manifestations
pathologiques.*

*Son service nous fut toujours ouvert au cours
de nos études, et il a bien voulu nous confier ce
travail bio-clinique en nous guidant dans son élaboration.*

*Nous souhaitons qu'il trouve ici l'expression de
notre reconnaissance et notre respectueuse affection.*

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY.

Monsieur le Professeur Ch. A. BIZOLLON.

*Nous avons apprécié son enseignement en faculté.
Ses travaux spécialisés en radio-immunologie nous furent
indispensables pour ce travail.*

*Nous le remercions de l'attention qu'il a bien voulu
nous témoigner en acceptant de nous juger.*

Monsieur le Professeur J. DORCHE.

*De la Matière Médicale à la Déontologie nous avons
trouvé dans ses cours un aspect profondément humain
qui nous a passionnée.*

*Il a bien voulu se souvenir de nous et accepter
d'être membre de notre Jury.*

Monsieur le Professeur A. REVOL.

*Nous lui devons la partie originale de notre travail.
Il a bien voulu nous accorder son temps et sa patience.
Nous avons apprécié son sens critique et ses remarques
judicieuses.*

*Qu'il trouve ici l'expression de notre admiration
pour sa rigueur scientifique.*

A Monsieur le Docteur J. GLEIZE

*Il nous a fait profiter de son expérience en diabétologie,
et son aide chaleureuse nous fut précieuse dans l'interprétation
de ce travail.*

A Monsieur le Docteur J. SITE

*Il nous a accueillie avec beaucoup d'indulgence. Nous
l'en remercions ainsi que Monsieur le Docteur Ph. MESSY.*

A Monsieur L. MONNET, Pharmacien des Hôpitaux.

*Son Laboratoire nous a fourni les bases de ce travail,
et nous connaissons sa rigueur en pratique biologique.*

A NOS MAITRES D'INTERNAT

Monsieur le Professeur L. REVOL et Monsieur P. MATHIEU

*Ils nous accueillirent au VINATIER et notre internat
détermina notre carrière.*

AU PERSONNEL DU CENTRE DE PROPHYLAXIE DU DIABETE,

Martine, Mauricette,

Elles nous ont accordé leur amitié.

AU PERSONNEL DU CENTRE PSYCHOTHERAPIQUE DE L'AIN,

Messieurs les MEDECINS-CHEFS

Messieurs les ASSISTANTS,

Madame HERITIER, PHARMACIEN

**Et au Personnel de mon Laboratoire
Avec toute mon affection.**

INTRODUCTION



Il y a quelques années, l'Hôtel-Dieu nous accueillit dans ses murs historiques, pour la préparation de l'Internat en Pharmacie. Nous avons eu le plaisir d'y retourner récemment à l'occasion d'un stage en Pathologie Médicale, dans le service du Professeur PLAUCHU. Ce dernier a bien voulu nous confier un travail, à propos de l'Hyperglycémie Provoquée par Voie Orale. Devant les courbes obtenues au cours de cette épreuve classique, nous fûmes amené à nous préoccuper davantage d'un aspect particulier des tracés, correspondant à de faibles variations glycémiques sous stimulus glucosé.

Afin de bénéficier des avantages d'une population "normale" par rapport à une population diabétique en majorité (celle d'un service hospitalier), nous avons réalisé ce travail au Centre de Prophylaxie du Diabète de la Région Lyonnaise (C. P. D. R. L.), Centre de Dépistage fonctionnant sous l'autorité de Monsieur le Professeur PLAUCHU.

Nous envisagerons d'abord les conditions de recrutement et de fonctionnement de ce Centre, indispensables pour situer les consultants qui seront la base de notre étude. Nous serons ensuite amené à rappeler ce qu'est une hyperglycémie provoquée par voie orale normale. Son principe, ses modalités, ses critères et ses examens complémentaires. Enfin, nous exposerons nos travaux personnels à propos des courbes plates.



FONCTIONNEMENT DU CENTRE DE PROPHYLAXIE DU DIABETE DE LA REGION LYONNAISE



RECRUTEMENT DE LA CLIENTELE.

Le C.P.D.R.L. ne réalise pas un dépistage de masse, mais une recherche orientée.

Devant une glycosurie, une hyperglycémie à jeûn ou post-prandiale, au cours d'un examen systématique, ou en présence d'une prédisposition du patient : antécédents, hérédité, obésité, grossesse pathologique, les médecins du travail, la médecine scolaire ou universitaire, les praticiens nous adressent leurs patients.

FONCTIONNEMENT.

Le Centre fonctionne sur rendez-vous. Les consultants sont reçus, interrogés, examinés, et à l'issue de la consultation, un dossier est constitué, sur un mode identique afin de permettre une exploitation des données sur fichier.

CONSTITUTION DU DOSSIER.

— Pochette avec : **Recto**

- Les coordonnées administratives,
- L'adresse du médecin traitant,
- Le motif de consultation,
- La réponse de l'observation.

Verso

- Examens pratiqués (date, lieu, laboratoire hospitalier ou privé),
- Numéro d'observation des parents du consultant.

— Dossier d'observation :

- 1 - Les antécédents personnels du consultant plus l'examen clinique.
- 2 - Résultats des investigations biologiques.
- 3 - Thérapeutiques conseillées par le médecin traitant.
- 4 - Antécédents héréditaires du sujet.

EXAMEN CLINIQUE.

La Clinique comporte la recherche des antécédents infectieux, vasculaires, obstétricaux, héréditaires (toute la famille du sujet est examinée au moyen d'un questionnaire codé).

Obésité. Poids idéal du sujet : Formule de LORENTZ :

- Poids idéal en Kg. = $T - 100 + \frac{3}{4} (T - 150)$
- Obésité en pour cent = $\frac{\text{poids du sujet} - \text{poids idéal}}{\text{poids idéal}}$
- Formules dérivées du poids idéal, utilisées en pratique
 - Hommes $(T - 100) + 15 \% (T - 100)$
 - Femmes $(T - 100) + 5 \% (T - 100)$

EXAMEN BIOLOGIQUE.

Au terme de la consultation, si le bilan biologique est motivé, la personne est adressée, selon son gré, soit dans un Laboratoire d'Analyses Médicales privé, soit dans un Service Hospitalier.

Nous verrons dans les statistiques de notre travail que de nombreux patients choisissent cette dernière solution : 80 % de nos résultats ont été faits dans les services de M. PLAUCHU.

SYNTHESE DU BILAN.

Toutes les données (cliniques, biologiques, statistiques) étant connues, elles sont transmises à un Assistant, lequel les interprète et rédige une lettre adressée au médecin traitant du sujet.

Le double de cette lettre est conservé dans le dossier. Les critères d'interprétation des résultats biologiques répondent à la classification de l'O. M. S. et seront transcrits dans ce travail.

☆☆☆

P R E M I E R E P A R T I E



L'HYPERGLYCEMIE
PROVOQUEE
PAR VOIE ORALE

P R E M I E R E P A R T I E

H. G. P. O.

★

HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE PAR VOIE ORALE

- I - PRINCIPE
- II - CONDITIONS EXPERIMENTALES : Au niveau du sujet,
Au niveau de la technique.
- III - METHODE
- IV - CRITERES DE NORMALITE : Fonction de l'âge
Fonction de la grossesse
- V - CAUSES D'ERREURS

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

- I - EXAMENS SYSTEMATIQUES AU C. P. D. R. L.
 - glycosurie
 - vitesse de sédimentation
 - uricémie
 - bilan lipidique
 - insuline
 - biopsie de peau
- II - EXAMENS PRATIQUES DANS DES CAS PARTICULIERS.
 - test de CONN : H. G. P. O. C.
 - test au Tolbutamide I. V.
- III - EXAMENS DE RECHERCHE ORIENTEE
 - acides gras libres
 - glucagon
 - somathormone

TERMINOLOGIE DES DIABETES

- I - DIABETES SECONDAIRES.
- II - DIABETES VRAIS
- III - CAS PARTICULIERS
 - obésité
 - diabète rénal

L'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE PAR VOIE ORALE



INTRODUCTION

Traiter de l'hyperglycémie provoquée en 1977 marque à coup sûr un manque d'originalité.

Ce test de surcharge dont l'idée apparue dès 1908 dans la Thèse de BAUDOUIN (7) a résisté depuis 70 ans aux "raz-de-marée" successifs et a acquis ses lettres de noblesse avec les travaux de FAJANS et CONN en 1965.

Ce test dynamique implique la plupart des mécanismes régulateurs actuellement reconnus, à l'encontre des deux autres épreuves actuellement pratiquées : l' H. G. P. i. v. écarte les facteurs intestinaux, et le test au tolbutamide dont le but essentiel est de tester les capacités de la cellule langheransienne.

L' H. G. P. O. permet d'apprécier la tolérance glucidique en suivant les variations de la glycémie à des temps donnés, complétée par la mesure de l'insulinémie (faite systématiquement au C. P. D. depuis 1969).

Cette "pierre de touche" du diagnostic est un outil précieux pour le thérapeute qu'il convient de bien connaître à travers ses expressions internationales.

En effet, depuis sa conception, cette épreuve a été adaptée aux U. S. A. et dans tous les pays :

- avec des doses différentes de glucose,
- avec des techniques de dosage différentes,
- avec des prélèvements d'origines différentes.

Nous n'aurons donc pas un, mais plusieurs critères de normalité, comportant ou non des références à la technique originale.

A l'échelon d'un pays ou d'un Centre, les choses se simplifient parfois, par l'adoption d'une charge fixe (50 g en France), de critères de références définis une fois pour toutes par des études statistiques longitudinales sur les lots de témoins sélectionnés, par la vulgarisation d'une technique sensible et reproductible dans le temps (Méthode d'HOFFMANN sur Technicon).

Une mise à jour permanente serait sans doute nécessaire puisque les nouvelles méthodes de dosage plus précises (glucose-oxydase) viennent modifier les chiffres connus et que, suivant l'originalité ou les besoins des auteurs, des temps différents de contrôle sont reconnus plus incisés sur le plan diagnostique (le temps 45' correspondrait au pic statistiquement maximum de l'hyperglycémie).

Il nous faut donc définir dans la première partie de ce travail :

- 1 - Les conditions parfaites de l'épreuve au niveau du sujet, au niveau de la technique.
- 2 - La courbe obtenue : son dynamisme, ses critères de normalité.

- 3 - Son apport dans le diagnostic diabétologique, particulièrement dans la terminologie du "prédiabète".
- 4 - L'intérêt des dosages associés (Insuline) ou complémentaires (test Cortisone-Glucose) par modification de test.

Ayant ainsi défini la place de l' H. G. P. O. en pathologie diabétique, nous en apprécions les limites dans le cadre d'un aspect particulier de ce tracé : la courbe plate.

Dans le cadre du C. P. D., et à travers les 3.500 dossiers répertoriés au 1er. janvier 1977, sur les pas de DESESSARD (Thèse Lyon 1974), nous avons relevé 295 courbes plates : leur étude constituera la deuxième partie de ce travail.

L'Hyperglycémie provoquée par voie orale est une épreuve irremplaçable en matière de dépistage du diabète sucré : elle simule au laboratoire ce qui se passe dans l'organisme à chacun des repas quotidiens.

I. — PRINCIPE :

Elle apprécie la tolérance glucidique d'un sujet en suivant les variations de la glycémie consécutives à une charge de glucose administrée per os.

Faite dans des conditions peu rigoureuses, son interprétation sera discutable ; il faut par conséquent se placer absolument dans des conditions irréprochables, et au niveau du sujet, et sur le plan technique.



II. – CONDITIONS EXPERIMENTALES :

Les conditions expérimentales ont été abondamment transcrites dans la littérature et nous ne citerons que quelques bibliographies remarquables, soit par leur clarté (27 - 28 - 11), soit par leur étude des populations (8 - 29). Enfin, la B. D. A. a standardisé ce test (3) et notre travail comporte de nombreuses références à ce sujet.

1^o) Au niveau du sujet :

a) **Sujet à jeûn depuis 12 heures**, soit en pratique depuis la veille au soir, cette épreuve étant pratiquée de préférence le **matin** de façon à respecter le rythme circadien de certains facteurs hormonaux (1). Pendant la nuit ou après le réveil, l'ingestion d'eau peut seule être permise. Le café, le tabac et tout exercice musculaire inhabituel doivent être proscrits à partir du lever. Ces facteurs sont en effet susceptibles de diminuer la tolérance glucidique. (1 - 12 - 33). Il est important d'autre part que ce jeûne n'excède pas 12 heures, de façon importante.

b) **Alimentation préalable** : Élément très important de cette épreuve ; retrouvé dans toutes les bibliographies, tous les auteurs insistent lourdement sur ce point, et c'est en fait le plus difficile à contrôler sur le plan pratique. Le régime alimentaire doit être normal durant les 3 jours précédant l'épreuve ce qui implique un apport hydrocarboné quotidien de **300 g d'hydrates de carbone**.

Voici ce que représente à titre d'exemple un tel apport :

250 g. pain	}	En plus des autres aliments, légumes et protéines.
50 g. miel ou confiture	}	
60 g. pâtes (pesées crues)	}	
200 g. pommes de terre	}	
300 g. fruits	}	

Si cette condition importante n'est pas respectée (sujet angoissé par son épreuve ou obèse commençant son régime) on aura une fausse idée de la tolérance des hydrates de carbone et au maximum, la courbe d' H. G. P. traduirait un diabète dû à l'état de jeûne (13).

c) **Conditions physiques** : Absence de restriction physique : ce dernier point peut sembler simple à respecter, en fait il pose le problème de l'alitement des hospitalisés et conduit par exemple à douter de la normalité des courbes témoins faites chez les sujets âgés dans les hospices pour les tranches d'âge extrêmes (Thèse de GAY, 29).

d) **Conditions physiologiques et ambiantes** : Pas de maladie en cours, aigue ou fébrile, pas de stress : maladies chirurgicales, brûlures et états émotifs. La simple angoisse peut perturber le test chez des sujets neurotoniques (normalisation obtenue sous NEMBUTAL) . Eviter de faire ce test au moment des règles chez la femme (34). L'ambiance doit être calme, le sujet allongé ou en position assise. Il ne doit pas fumer.

e) **Interférences médicamenteuses**. : "Tout agent médicamenteux susceptible d'interférer sur le taux de la glycémie doit être suspendu depuis trois jours au moins" (CANIVET).

— *PRODUITS SUSCEPTIBLES DE MODIFIER LA TOLERANCE AU GLUCOSE* —

- Agents hormonaux
 - A. C. T. H.
 - Glucocorticoïdes
 - S. T. H.
 - Catécholamines
 - Hormones thyroïdiennes
 - Hormone placentaire galactogène
 - Oestroprogestatifs (68 - 16)
 - Glucagon
 - Insuline
- Diruétiques
 - Diruétiques thiazidiques (80)
 - Acide éthacrinique
 - Furosemide
- Divers
 - Salicylates et dérivés
 - Caféïne
 - Indométacine
 - Inhibiteurs de la monoaminoxidase
 - Chlorpromazine
 - Acide nicotinique
 - Alpha et Bêta bloquants
 - Hydantoïdine
 - Alcool
- Antidiabétiques
 - Sulfonylurées
 - Biguanides

Un point particulier important : arrêt de toute substance entraînant une déplétion potassique par réduction des possibilités de l'insulino-sécrétion. (TCHOBROUSKY).

En fait, certains de ces médicaments couramment employés peuvent être considérés comme des "nuisances thérapeutiques" dans la mesure où ils peuvent déclencher, ou mieux révéler un diabète "latent". Dans cette optique, ils ne devraient être utilisés qu'à bon escient et lorsqu'aucun produit analogue ne peut leur être substitué.

En pratique, on est surtout confronté au problème des oestro-Progestatifs chez l'obèse ; à condition de choisir les plus faiblement dosés d'entre eux (en progestérone) l'effet des contraceptifs oraux apparaît comme modérément perturbateur (Thèse BEGUE - 8).

2^o) Conditions techniques : la discussion portera sur trois facteurs essentiels : dose de glucose - volume ingéré - nombre de prélèvements.

a) **Dose :** "point chaud" de cette épreuve. 50 g. de glucose sont couramment utilisés en France, mais il convient de connaître les doses traditionnelles chez les anglo-saxons et chez les américains.

FAJANS et CONN	1,75 g par Kg de poids idéal
American Diabete Association	40 g/m ² surface corporelle
Anglo-saxons	75 g ou 100 g
France	50 g. (recommandé par l'OMS) 30 g. chez l'enfant
Derot et Dousset dose intermédiaire	45 g/m ² surface corporelle

En pratique cela revient à donner des doses s'échelonnant entre 50 g et 100 g et cette réalité n'est pas heureuse car elle entraîne des résultats différents (sur le plan des insulinémies en particulier) et des critères de normalité multiples.

GAY (29) comparant les résultats avec des doses de 50 g et de 45 g/m² de surface corporelle (dose intermédiaire) entre les 50 g français et les 100 g ou les 1,75 g/kg de poids idéal des anglo-saxons montre peu de différences :

- les glycémies sont constantes chez la femme,
- les glycémies des sujets masculins sont augmentées à 90' et 120'
- les insulinémies sont augmentées sauf à zéro et 180'.

b) Volume :

"50 g de glucose monohydraté sont dissous dans 200 cc d'eau (solution à 25 %) et cette solution est ingérée en moins de 5'."

Cette solution concentrée permet une ingestion rapide mais déclenche parfois un réflexe nauséux (FREYCHET - 26). Pour cette raison, la forme d'administration peut être modifiée : hydrolysats partiels d'amidon aromatisés (glucolat) ou glucose inclus dans une gélatine aromatisée (gel-a-dex). On a démontré que les courbes ainsi obtenues étaient strictement comparables avec celles obtenues avec des solutions glucosées.

Le rôle du volume ingéré a été également précisé par ALCALAY (1971) (2) : l'osmolarité de la solution influe sur la rapidité de la vidange gastrique et de l'absorption intestinale. Il convient que cette solution soit ingérée en moins de 5'.

c) Déroulement de l'épreuve :

Temps témoin 10' avant l'ingestion du glucose

Temps 0 : Absorption du glucose

Toutes les 30', prélèvements pendant 3 heures, soit 6 tubes.

L'épreuve peut être prolongée dans des cas particuliers (obèses, hypoglycémies) par des prélèvements à 4 heures ou à 5 heures.

Les puristes ont conseillé le contrôle de la glycosurie aux différents temps de l'épreuve mais en pratique ce contrôle (qualitatif et quantitatif) n'est réalisé que sur les urines de 3 heures en fin d'épreuve.

La dynamique de ce test nous est mieux connue depuis les travaux de MIROUZE (45) à Montpellier et de l'équipe Parisienne de AZERAD et DUPREY (61).

La technique de l'enregistrement glycémique continu apparait pour ces auteurs une méthode d'investigation incomparable, tout d'abord pour repérer l'ascension hyperglycémique, ensuite pour repérer la glycémie maxima, l'hypoglycémie post-hyperglycémique, enfin pour objectiver le caractère diabétique des différents tests de labilité glycémique.

La glycémie maximum apparaît statistiquement à 45' (moyenne des pics de 30' et 60' normalement observés), actuellement les équipes parisiennes s'occupant du dépistage de masse ont retenu ce prélèvement incident à 45'.



III. – METHODE :

1⁰) Nature du prélèvement : Sang artérioveineux et sang capillaire prélevés sur Florure de sodium : Il faut préciser la nature du prélèvement car à l'état basal le sang veineux présente une glycémie inférieure à 0,05 g/litre par rapport au sang artériocapillaire. Cette différence passe à 0,25 g/litre et 0,35 g/litre respectivement à 30' ou 60'.

Il est préférable d'opérer sur plasma de façon à éliminer les anomalies de l'hématocrite : en effet une variation de 10 % de l'hématocrite entraîne une variation de 4 % de la glycémie dans le sens opposé.

La transformation sera nécessaire pour des appareils alimentés par le sang total. glycémie plasmatique = glycémie sang total x 1,15.

2⁰) Techniques utilisées : Elles furent nombreuses et ont suivi l'évolution des techniques en biologie (réduction du volume, spécificité, rapidité).

Principes – Auteurs	Normale des glycémies veineuses en g/litre
Réduction des sels cuivriques • Type FOLIN • Type SOMOGYI - NELSON - DORCHE	1,0 g/l 0,80 g/l à 1,0 g/l
Réduction des sels mercuriques • Type BAUDOIN et LEWIN	0,80 g/l à 0,90 g/l
Réduction des sels ferriques • Type HAGEDORN et JENSEN • Type HOFFMANN (auto-analyseur)	0,80 g/l à 0,90 g/l 0,70 g/l à 0,80 g/l
Glucose - Oxydase	0,60 g/l à 0,80 g/l

— La méthode la plus utilisée est celle d'HOFFMANN car elle a été adaptée sur appareil automatique.

— La méthode de SOMOGYI - NELSON permet à FAJANS et CONN de standardiser le protocole et d'établir des critères universellement connus.

— La méthode à la glucose - oxydase est certainement la plus spécifique et devrait supplanter dans l'avenir les techniques dosant tous les sucres réducteurs. Les résultats sont inférieurs de 0,20 g/litre par rapport aux critères habituellement utilisés. (0,80 g/litre pour 1 g/litre.).

3⁰) Résultats – Courbe normale. : L'analyse de cette courbe (29) permet de différencier classiquement :

TABLEAU N° 1

HOSPICES CIVILS DE LYON - HOTEL - DIEU

L. MONNET
Pharmacien des Hôpitaux

LABORATOIRE D'ANALYSES MÉDICALES

HYPERGLYCÉMIE PROVOQUÉE

GLUCOSE SANGUIN

(g/litre)

T : 0,81

1 : 1,22

2 : 0,96

3 : 0,88

4 : 0,78

5 : 0,80

6 : 0,81

Date

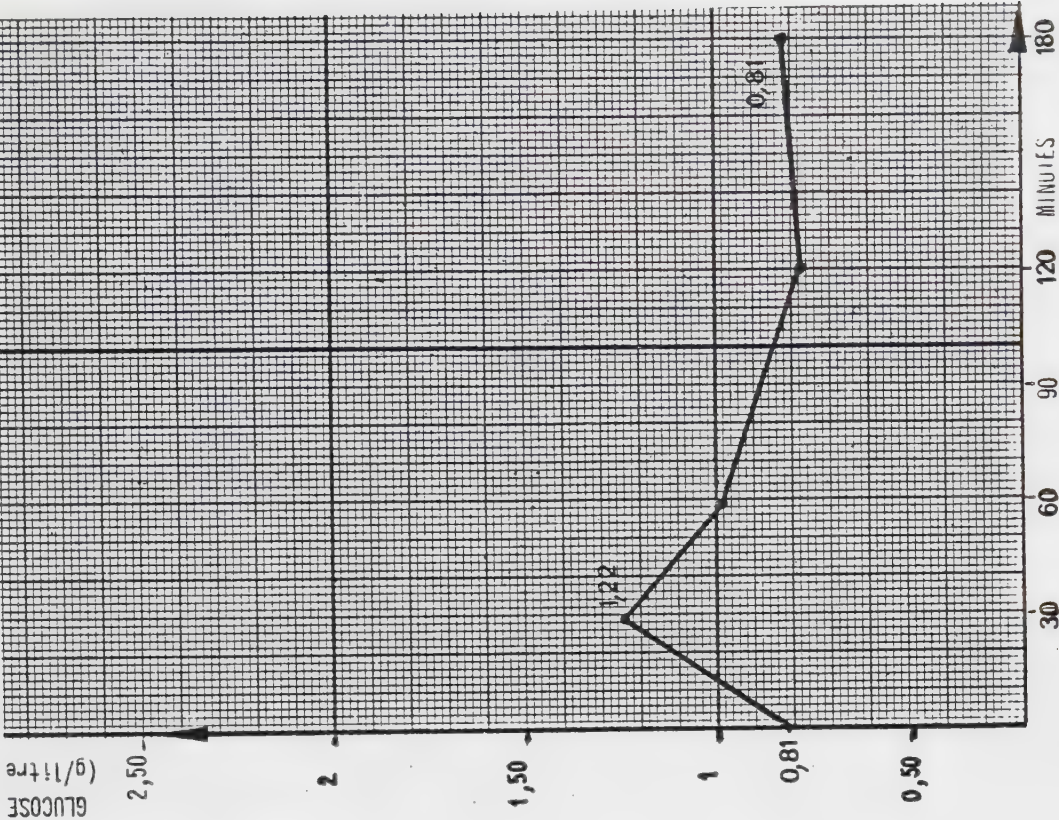
Salle

NOM

Dose utilisée = 50 g per os.

Maximum = 1,22 g/litre

Flèche = 0,41 g/litre



— un segment horizontal correspondant à l'état basal. (glycémie à jeûn).

- **Normale** = glycémie inférieure à 1 g/litre.

— un segment ascendant dont la pente est déterminée par le passage du glucose à travers les parois digestif d'une part, et par le fonctionnement de la glande hépatique qui en retient une partie d'autre part.

- **Normale** = durée 30' ou 60'.

— un pic glycémique correspondant au taux de sucre admis dans l'espace glucosé.

- **Normale** = augmentation de 0,20 g/l à 0,40 g/l.

— un segment descendant sous la dépendance de l'assimilation cellulaire hépatique, mais aussi musculaire et adipeuse sous l'effet de l'insuline. Ce segment descendant est suivi d'un rebond hypoglycémique qui témoigne de l'utilisation des sucres par la cellule sous influence de l'insuline auquel répond l'activité exercée par les systèmes régulateurs hyperglycémiques qui vont activer la glycogénolyse hépatique et la néoglycogénèse.

- **Normale** = retour au taux de départ en moins de 3 heures.

L'aspect de la courbe d'hyperglycémie provoquée orale est le résultat du fonctionnement hépatique, de facteurs mécaniques (vidange gastrique) de l'absorption intestinale, mais aussi de facteurs hormonaux (insulino-sécrétion) et de mécanismes contre régulateurs et métaboliques, conditionnés notamment par l'activité du foie. Les facteurs hormonaux impliqués seront examinés dans la deuxième partie de ce travail au cours de l'étude des courbes plates.

4^o) Courbes originales.

A côté de la courbe classique, et des courbes franchement pathologiques, examinées dans leur ensemble avec celles des insulínémies, nous observons des aspects particuliers.

— **Flèche hyperglycémique** : Il s'agit d'un pic glycémique élevé et isolé alors que toutes les autres valeurs sont normales.

Cet aspect "lag-storage curve" pose des problèmes de diagnostic : (19)

d'une part, les méthodes basées sur un temps unique (O.M.S.) risquent de passer à côté de ce pic,

et d'autre part, l'adoption inconditionnelle de cette valeur pourrait conduire à classer comme diabétique de tels sujets.

— **Courbe biphasique** : Il s'agit de courbes présentant deux pics voisins à deux temps donnés (30' et 60' par exemple). Ces aspects sont compatibles avec une absorption intestinale différée, du fait de la vidange gastrique, ou d'un passage glucose - estomac en plusieurs temps. DESESSARD en retrouve de 2 % à 10 % chez les témoins ou les pré-diabétiques, ces formes disparaissant dans les diabètes patents. (20).

— Courbe avec hypoglycémie réactionnelle, forte ou prolongée : "Hypoglycémie post-stimulative tardive". Cette hypoglycémie plus intense que l'hypoglycémie physiologique réactionnelle observée après le pic d'hyperglycémie (inférieure à 0,50 g/litre) et plus prolongée (retour à la normale en 4 h. ou 5 h.), s'observe plus fréquemment d'une part :

- chez les gastrectomisés,
- dans les obésités,
- dans les diabètes rénaux,

et on a voulu en faire un élément du pré-diabète signifiant une mobilisation quantitativement anormale d'insuline (ROMANI - 60).

Si cette hyperglycémie post-stimulative tardive est recherchée, il faudra prolonger la courbe avec des prélèvements supplémentaires ou pratiquer la méthode d'enregistrement continu (46).

— **Courbes plates** : Elles seront l'objet de notre travail personnel (deuxième partie).



IV. – CRITERES DE NORMALITE :

De nombreux paramètres ont été proposés dans le but de départager les sujets à tolérance glucidique normale de ceux présentant une tolérance diminuée. Depuis le calcul du "triangle d'hyperglycémie" proposé par M. LABBE, des points critiques ont été retenus par les diabétologues : 2 ou 3 points "cardinaux" sont retenus par chacun. Nous décrirons les critères les plus connus avancés par FAJANS et CONN en 1965 (chefs de file), et nous nous limiterons à 3 auteurs, car la pluralité des méthodes va, à notre avis, à l'encontre du but recherché : celui d'une standardisation.

Une Thèse récente (71) a fait le tour de ces critères et en recense jusqu'à 14 (pour les glycémies et les insulinémies au cours de l' H. G. P. T.) tous avancés par des auteurs dignes d'écoute et de sérieux !.

1^o) Critères de FAJANS et CONN (22) :

Ces auteurs établissent une courbe moyenne à partir de 111 sujets normaux, des deux sexes, de 20 à 39 ans, sans antécédents familiaux de diabète, ou obstétricaux.

Les critères retenus sont les suivants : (N : normal - D : diabétique)

	N	D
Jeûn	< 1,00	
30'	< 1,60	> 1,60
60'	< 1,60	> 1,60
120'	< 1,10	> 1,20

Les glycémies obtenues plus ou moins deux écarts-type restent toujours inférieures aux valeurs critiques pour affirmer un état diabétique.

2^o) Critères du Service de Santé des Etats-Unis. WILKERSON (78) - 1964 :

La particularité de ces critères tient à l'attribution d'une cotation en points pour les valeurs critiques.

1 point	glycémie à jeûn > 1 glycémie à 180' > 1,10
1/2 point	glycémie à 60' > 1,70 glycémie à 120' > 1,20

Au total, diabète, si total supérieur à 2 points.

3^o) Les critères de l' O. M. S. - 1965 (42 - 43) :

Ils sont définis dans un rapport d'un comité d'experts qui tient compte de la nature veineuse ou capillaire du prélèvement sanguin, au seul temps : 120'.

O. M. S. individus < 45 ans 120'	sang capillaire		sang veineux	
	N	D	N	D
	< 1,20	≥ 1,40	< 1,10	≥ 1,30

4^o) Critères de la B. D. A. (British Diabétique Association). (23) :

La B. D. A. exige pour parler de diabète la conjonction de deux pics, pic maxima + pic à 120'.

Diabète si Pic maxima pic 120'	sang capillaire	sang veineux
	≥ 1,80 ≥ 1,20	≥ 1,60 ≥ 1,10

Tableau récapitulatif

Critère	Dose glucose	Temps prélèvement	Diabète si
FAJANS et CONN	1,75 g / kg poids idéal	60' 120'	G 60 > 1,60 G 120 > 1,20
B. D. A.	50 g.	30' - 60' - 120'	G max ≥ 1,60 G 120 ≥ 1,10
O. M. S.	50 g.	120'	G 120 ≥ 1,30
WILKERSON	100 g.	0 - 60' - 120' - 180'	Go + G30 + G 120 + G 180 ≥ 2 points.

Les différences d'interprétation observées, au-delà des chiffres, sont expliquées par les difficultés et les incertitudes du diagnostic du diabète lorsqu'il s'agit de cas limites. On ne peut établir un diagnostic et donner à la légère un verdict qui pèsera sur tout la vie du malade, et c'est pour cette raison que plusieurs critères sont appréciés et retenus simultanément.

PLAUCHU et son école ont essayé de tenir compte de quatre points caractéristiques de cette courbe, inspirés des critères de FAJANS et CONN.

– glycémie de départ	N < 1 g / l
– glycémie maximum	N < 1,60
– pic 120'	N < 1,20
– retour à la normale	< 3 H

Par ailleurs, la validité des critères statistiques proposés par FAJANS et CONN n'ayant été vérifiée que dans certaines conditions précises d'âge (avant 40 ans), il nous faudra donc envisager ce que deviennent ces normales au sein d'une population hétérogène.

Deux variables interviennent physiologiquement : âge et obésité.

a) Age :

Ce paramètre a suscité de vives controverses au cours des dernières années.

Les études sur les sujets âgés ont donné des résultats différents :

- MOSENTHAL 1950 (49) ne constate pas de variation des glycémies par rapport aux sujets jeunes,
- WEST 1964 (77) met en évidence une détérioration des moyennes de glycémie au cours de l'épreuve d' H. G. P. O.
Mais son expérience repose sur l'étude de vieillards hospitalisés et non sélectionnés (antécédents diabétiques).

Dès 1965, la possibilité de mesurer les taux d'insulinémie introduit un argument supplémentaire pour expliquer cette détérioration.

On avance alors plusieurs hypothèses sur les mécanismes de la sécrétion insulinaire et l'efficacité de cette hormone au fur et à mesure du vieillissement cellulaire, mais elles n'apportent pas de solution au problème fondamental évoqué par CHIMENE, à savoir : cette détérioration est-elle normale ou pathologique ? (14).

Un élève de DEBRY à NANCY, G. GAY (29) étudie les populations par tranche d'âge (20-30 ans, 30-40 ans, . . . etc.) et par sexe. Il s'adresse à des populations sélectionnées (sans d'antécédents héréditaires, sans obésité...), et il conclut qu'il n'existe pas de détérioration de la tolérance glucosée au moins jusqu'à 60 ans.

Les enquêtes démontrant des perturbations chez les gens âgés sont réalisées, selon lui, sur des sujets ne répondant pas aux conditions physiologiques normales (inactivité physique en particulier).

GAY pose en fait le problème de la signification de l'hyperglycémie chez le sujet âgé : cette diminution de la tolérance hydrocarbonée ne conduit pas nécessairement au diagnostic de diabète, d'autres affections peuvent la déterminer : hypertension artérielle, athérome, maladies coronariennes ou vasculaires, insuffisance de consommation cellulaire du glucose.

Sur le plan pratique, n'ayant le plus souvent pas à faire, généralement, à des sujets de troisième ou quatrième âge "normaux" sur le plan physiologique, il faut bien convenir de cette détérioration et avancer des critères plus adaptés au diagnostic diabétologique.

Il ressort des études récentes de O'SULLIVAN (50- 51) que la glycémie sous hyperglycémie provoquée augmente de 0,08 à 0,13 g/litre par décennie, soit une moyenne de 0,10 g/l, et il convient de l'appliquer aux critères de FAJANS et CONN à partir de 50 ans.

tps 120'	Selon FAJANS et CONN
1,20 g / l.	avant 50 ans
1,31 g / l.	entre 50 et 60 ans
1,44 g / l.	entre 60 et 70 ans
1,34 g / l.	après 70 ans

b) Grossesse :

L'imprégnation oestro-progestative massive interfère avec les métabolites du glucose.

C'est ainsi que O'SULLIVAN et MANHAN (52) ont recueilli des moyennes plus élevées que la normale chez 752 femmes enceintes, au fur et à mesure du déroulement de la grossesse. Les moyennes de leurs résultats sont les suivantes, et selon ces auteurs, si deux valeurs sont supérieures aux valeurs référentes, on devrait poser le diagnostic de diabète.

Valeurs retrouvées chez la femme enceinte (sans tenir compte de l'âge de la grossesse).

30'	0,90 g / litre
60'	1,65 g / litre
120'	1,45 g / litre
180'	1,25 g / litre

Dans leur série, 1/3 des femmes ainsi considérées comme diabétiques au cours de leur grossesse sont devenues authentiquement diabétiques dans les 2 ans et 1/2 qui ont suivi leur accouchement.

En fait, dans le cadre du C. P. D. R. L., l'équipe médicale procède ainsi :

L'hyperglycémie est refaite après accouchement, éventuellement en sensibilisant l'épreuve (cortisone), et il est tenu compte dans l'interprétation et des données biologiques de la deuxième épreuve et de la clinique (microangiopathie). Ces épreuves rentrent dans le diagnostic du "Pré-diabète" de CONN, ou diabète potentiel de l' O. M. S. (terminologie définie plus loin) : ce dernier étant justement caractérisé par l'absence de tout signe clinique, de toute épreuve biologique perturbée. Seule la sémiologie gravidique alerte alors la femme et son médecin (18).

V. – CAUSES D'ERREUR :

Plus précise que la glycémie à jeûn, ou que la glycémie post-prandiale, l'épreuve d' H. G. P. O. est cependant soumise à des causes d'erreurs, au niveau du laboratoire , au niveau du patient mal préparé et au niveau du clinicien.

1^o) Au niveau de l'exécution :

A côté des erreurs grossières, difficiles à faire disparaître en totalité comme celles d'étiquetage aberrant, d'inversion de tubes, ou de noms, il existe une méthodologie, "une minutie" absolument requises par ce type d'épreuve dynamique : la fidélité et le sérieux du laboratoire, privé ou public, en dépendent.

Au niveau de la "paillasse", l'erreur est possible.

– étalonnage défectueux ou insuffisant.

Il faut réaliser un étalonnage des solutions de références en cours et le contrôle systématique des séries de détermination. Ce point est particulièrement important dans le cadre des appareils automatiques fonctionnant en continu (MIROUZE, 45). Pour les laboratoires de moindre importance, (techniques manuelles ou semi-automatiques) l'ensemble des prélèvements devra être traité d'un seul tenant, afin de réunir le maximum de conditions identiques (mis à part le cas où la glycémie de départ doit être connue avant le début de l'épreuve).

– Existence d'un "point aberrant".

Il faut être honnête, il existe. Terreur des biologistes, il doit être vérifié dans un premier temps, puis transmis tel quel au clinicien, qui pourra peut-être le situer dans un contexte clinique.

– Standardisation et qualité.

Enfin dans le cadre d'une standardisation des méthodes et d'une meilleure qualité des résultats, signalons deux démarches :

- Celle de M. PLAUCHU dans le cadre du C. P. D. R. L. Information au niveau des laboratoires privés afin que deux méthodes au plus soient utilisées pour doser les glycémies (méthode au ferricyanure et à la glucose-oxydase) avec des normales similaires (0,80 g / litre de moyenne).

- Celle de L. MONNET, Biologiste des Hôpitaux, dans le cadre du contrôle de qualité de la région lyonnaise. Son but est d'aider les biologistes intéressés par une meilleure qualité des résultats :

- a) en diminuant leur marge d'erreur par rapport à la moyenne de leur méthode, par rapport à la moyenne générale.

- b) en appréciant la valeur de leur technique dans les zones physiologiques et pathologiques. (facteur particulièrement utile au niveau des glycémies).

2^o) Erreur au niveau du patient :

Il faudrait retracer toutes les conditions énumérées au début de ce travail. Quelques points particuliers jouent de façon prépondérante au niveau de cette courbe :

– Le “régime préalable”.

C'est un bien mauvais terme pour sous-entendre “300 g d'hydrates de carbone + protéines + légumes + corps gras”. En pratique, il faut interroger le patient sur ses habitudes alimentaires, et les rectifier au besoin pour les 3 jours précédant l'épreuve. Surtout il faut insister afin qu'aucun traitement ni régime ne soit commencé avant l'épreuve (cas classique des obèses).

– L'ambiance.

Il faut éviter tout facteur de “stress” (influence du système neuro-végétatif) et respecter une position allongée ou assise. On ne devra pas profiter de ce temps pour réaliser d'autres épreuves. La cigarette est tentante pendant trois heures, mais interdite.

– Les médicaments.

Comme nous l'avons vu, ils sont nombreux à proscrire. L'enquête préliminaire devrait permettre de les connaître.

La “Pilule” est incontestablement le plus utilisé de ces derniers.

Il faut être réaliste ; il est souhaitable de ne pas soumettre une femme obèse à ce type de prophylaxie anticonceptionnelle mais on ne va pas suspendre cette pilule quelques jours pour obéir aux puristes. . . .

L'idéal serait de faire cette épreuve avant de commencer les oestro-progestatifs chez les femmes prédisposées (à la place de la glycémie à jeûn habituellement demandée) et de conserver cette épreuve comme témoin pour les années à venir. En pratique courante, on note soigneusement la composition, les conditions d'emploi, d'utilisation, et l'ancienneté du traitement à visée anovulatoire.

– Maladie métabolique non reconnue.

Si un aspect cushingoïde ne passe pas inaperçu, une hyperthyroïdie n'est pas toujours évidente “à l'oeil nu”. La prise des diurétiques n'est pas toujours avouée, entraînant une déplétion potassique secondaire. Quant à la cirrhose, décompensée à l'Hôpital, elle est florissante en France dans la rue. . . .

Il s'agit là de causes d'erreurs individuelles intéressant surtout le clinicien, et ce dernier aura parfois du mal à authentifier ou non un diabète vrai.

3^o) Erreur d'interprétation : Elles se rencontrent :

- lors du passage du diabète potentiel au diabète latent.
- au cours des différents états diabétiques

Il ne s'agit pas là d'erreurs proprement dites, mais de jugement faussé par des critères de normalité multiples, ou par une discordance entre les différents résultats biologiques, entre la biologie et la clinique.

Si la classification des diabètes consomme relèvent davantage de la terminologie et de la conduite à tenir thérapeutique, le diagnostic de diabète ne sera jamais porté à la légère sur un examen douteux.

Il faut savoir redemander un examen qui est “en opposition” avec la clinique ou qui apparaît suspect.

La variabilité individuelle (26) n'est pas négligeable : elle semble refléter les fluctuations de l'homéostasie glucidique, et nous aurons l'occasion d'y revenir dans la deuxième partie.

Tout n'est pas simple, ni pour le biologiste, ni pour le clinicien, le "lexique personnel" existe. Une étude parue en 1975 sur les résultats de 340 sujets diabétiques ou non (76) interprétés selon les critères de 6 écoles célèbres (dont l'OMS, BDA, FAJANS et CONN) faisait apparaître le même diagnostic chez 48 % des sujets (diabétiques ou non diabétiques), les 52 % restant, furent classés différemment selon les critères retenus. . .

Nous concluons avec A. LOUBATIERES : **il faut normaliser les méthodes d'étude, utiliser les statistiques, catégoriser les malades, standardiser les méthodes**". . . (Symposium de MEGEVE, 1969).



EXAMENS COMPLEMENTAIRES



Nous les avons regroupés en trois groupes selon leur importance.

- 1 — Ceux qui sont systématiquement demandés dans le cadre d'un bilan systématique au C. P. D. R. L. : glycosurie, V.S., uricémie, lipides circulants, insulinémie, biopsie de peau.
- 2 — Ceux qui seront prescrits dans des cas particuliers : test de CONN et test au Tolbutamide.
- 3 — Ceux qui ont fait ou font l'objet actuel de recherches, mais dont la pratique n'est pas encore vulgarisée : A. G. L., Glucagon, S. T. H.

I. -- EXAMENS PRATIQUES AU C. P. D. R. L. :

1^o) Glycosurie :

- On recherche le sucre dans l'urine à la consultation (bandelettes type Clinistix spécifiques du glucose).
- Si la détection du glucose est positive : seul le dosage sur une glycosurie de 24 heures est valable.
- On note la présence de glycosurie, soit aux différents temps de l' H. G. P. O., soit plus simplement après l'épreuve.

2^o) Vitesse de sédimentation :

Les complications infectieuses du diabète étant bien connues, la mesure de la V.S. permet de ne pas passer à côté des grandes pathologies secondaires (pulmonaires, rénales, infectieuses).

Deux avantages pratiques :

- simple sédimentation au lit du malade,
- visualisation rapide d'un trouble du plasma surnageant (hypertriglycémie associée).

3^o) Uricémie :

La mesure de l'uricémie a deux buts :

- déceler les hyperuricémies retrouvées statistiquement plus élevées dans le cadre du prédiabète.
- éviter les diurétiques thiazidiques dans le cadre d'un traitement d'obésité.
- normales : les valeurs de référence pour la femme en période d'activité génitale sont légèrement inférieures à celles de l'homme.
(homme : 30 à 70 mg/litre — femme : 20 à 60 mg/litre).

4⁰) Bilan des graisses :

L'incidence des anomalies lipidiques au cours du diabète, du prédiabète, de l'athérosclérose, a amené un grand nombre d'auteurs à préciser les inter-relations entre les états pathologiques et les trois constituants classiques : cholestérol, triglycérides et lipides totaux.

— Normales

Les valeurs tolérées comme normales sont relativement hautes en raison des différences importantes entre les techniques et de l'incidence du régime préalable.

PATHOLOGIQUE		
Cholestérol	>	2,60 g / litre
Lipides totaux	>	8 g / litre
Triglycérides	>	2 g / litre

— Travaux

Selon TURPIN (cité par KRESSMANN 36) trois hyperlipidémies idiopathiques sont répertoriées au cours des courbes d' H. G. P. O. pathologiques.

- 28 % des sujets avec hypercholestérolémies,
- 75 % des sujets avec hypertriglycéridémies, dont 10 % de diabètes patents,
- 56 % des sujets avec hyperlipidémies.

— SAUGIER , PLAUCHU et Coll. (66) dans une étude chez l'obèse, ont relevé des relations entre les courbes de glycémie, d'insuline et de triglycérides en fonction du poids.

Triglycérides élevés	[	9 %	quand H.G.P.O. normale et Insuline normale
	[	20 %	quand H.G.P.O. normale et Insuline élevée
	[	45 %	quand H.G.P.O. élevée et Insuline élevée

— AULAGNER et PLAUCHU en 1973 (5) dans une étude sur le diabète et les perturbations lipidiques notent :

- Que l'hyperlipidémie augmente avec l'évolutivité et la gravité du diabète,
 - Que l'hyperlipidémie est plus fréquente lorsqu'il existe des complications artérielles
- ce sont les triglycérides les plus significatifs avec une augmentation de 50 % quand il existe des complications vasculaires.

— D'autres auteurs préfèrent le lipidogramme qui permet de classer l'hyperlipidémie selon les critères classiques de FREDRICKSON, ou plus récemment selon le schéma de DE GENNES.

Les perturbations étant le plus souvent secondaires aux troubles du métabolisme hydrocarboné, ces techniques couteuses ne nous semblent pas convenir en pratique courante.

5°) Insulinémie :

Le contrôle simultané de l'insuline éclaire considérablement sur le comportement du sujet vis-à-vis du glucose ingéré.

Il a fallu attendre des techniques bien codifiées pour utiliser correctement les résultats.

— Techniques.

Méthodes biologiques mesurant une activité immuno-semblable (I. L. A.) actuellement abandonnées.

Méthode radio-immunologique : mesurant une activité immuno-réactive (I. R. I.). Seules les dernières sont utilisées en raison de leur reproductibilité satisfaisante.

En 1962, YALOW et BERSON (79) mettaient au point cette méthode : Il s'agit d'une dilution radio-isotopique de l'insuline à doser par la formation d'un complexe soluble isolé par chromato-électrophorèse.

En 1963, HALES et RANDLE (31) modifient cette dernière clause : le complexe soluble est isolé par un sérum antigammaglobuline. Cette technique est dite "à deux anticorps".

— Prélèvements

Ils sont simultanés avec ceux des glycémies au cours de l' H. G. P. O. (soit 7 tubes). Les tubes héparinés sont centrifugés et le plasma est envoyé le jour même dans un centre spécialisé. (Centre de Médecine Nucléaire. Professeur BIZOLLON).

— Normales

Malgré l'adoption d'une méthode commune, les résultats sont encore très différents selon les auteurs (Tableau n° 2 p.).

- Ils sont fonction de la dose de glucose ingérée et les résultats seraient multipliés par 7 en passant de 25 g à 200 g ! (doses extrêmes).

- La courbe est comparée avec celle de la glycémie ; elle obéit normalement à la même dynamique avec un pic maximum à 30' ou 60'. Par contre, en pathologie, des courbes très diverses peuvent être observées, hyperinsulinémie, courbes biphasiques, retardées ou plates.

- Il semble que dans la littérature les valeurs relevées diminuent en moyenne avec le temps : au temps 30', on passe de 158 micro unités/ml dans la technique originale (HALES et RANDLE) en 1962, à 95 microU/ml en 1968 (PLAUCHU), puis à 47 micro unités/ml (DESESSARD) en 1974. De toute manière, il convient d'être prudent dans l'interprétation des résultats en raison des différences importantes entre les laboratoires.

— Applications.

- L'étude simultanée de ces courbes d'insuline avec celle des glycémies au cours de l' H. G. P. O. a permis à PLAUCHU, BIZOLLON et leurs Coll. (56-57),

- de définir leurs normales,
- de vérifier les relations étroites entre obésité et diabète, avec ou sans antécédents héréditaires,
- de différencier les diabètes gras frustrés et les diabètes gras avérés,
- de visualiser l'insulino dépendance du diabète maigre.

TABEAU N° 2
INSULINEMIES AU COURS DE L'H. G. P. O.
 Valeurs retrouvées dans la littérature

	DOSE	Nombre de sujets	TEMPS EN MINUTES				
			0	30'	60'	120'	180'
			Microunités/ml				
YALOW et BERSON 1962 (79)	100 g	30	21	143	139	106	—
HALES et RANDLE 1963 (31)	100 g	5	17	158	149	—	—
	selon HALES et RANDLE		Microunités/ml				
PLAUCHU - BIZOLLON 1968 (56)	50 g	8	34	93	76	37	28
LENG-LEVY Bordeaux 1972 (40)	50 g	29	26	74	66	41	38
PLAUCHU - BIZOLLON 1969 (57)	50 g	19	21	65	45	32	20
DESESSARD 1974 (20)	50 g	14	13	47	39	22	13

● VAGUE J. avait déjà étudié les données de l'insulinémie chez l'obèse (73) et avait avancé des conclusions semblables.

● Enfin, récemment, un travail réalisé au C. P. D. R. L. (1.000 premiers bilans) par DESESSARD (20) permet à l'auteur d'individualiser 9 séries de diabétiques par rapport à une population témoin.

- courbes normales, diabètes potentiels ou diabètes rénaux, schéma n° 3 page 28
- courbes des états limites, schéma n° 4 page 29
- courbes des états diabétiques, schéma n° 5 page 30

6°) Biopsie de peau :

Maladie métabolique, le diabète sucré a aussi une traduction anatomique dans les altérations structurales de la paroi des vaisseaux capillaires.

Cette microangiopathie a été retenue dans les études réalisées à propos du "Prédiabète" (ROMANI) (61, 62) des diabètes potentiels (CAMERINI DAVALOS) (9) et des obèses non diabétiques (VAGUE - ROBERT D.) (75).

Depuis 1969, PLAUCHU et Coll. (32, 67, 35) effectuent systématiquement la biopsie de peau par prélèvement cutané à l'avant-bras, dans le cadre du dépistage des diabètes sucrés.

— Critères retenus :

Epaississement pariétal P. A. S. +
Répartition diffuse ou parcellaire au niveau des capillaires.

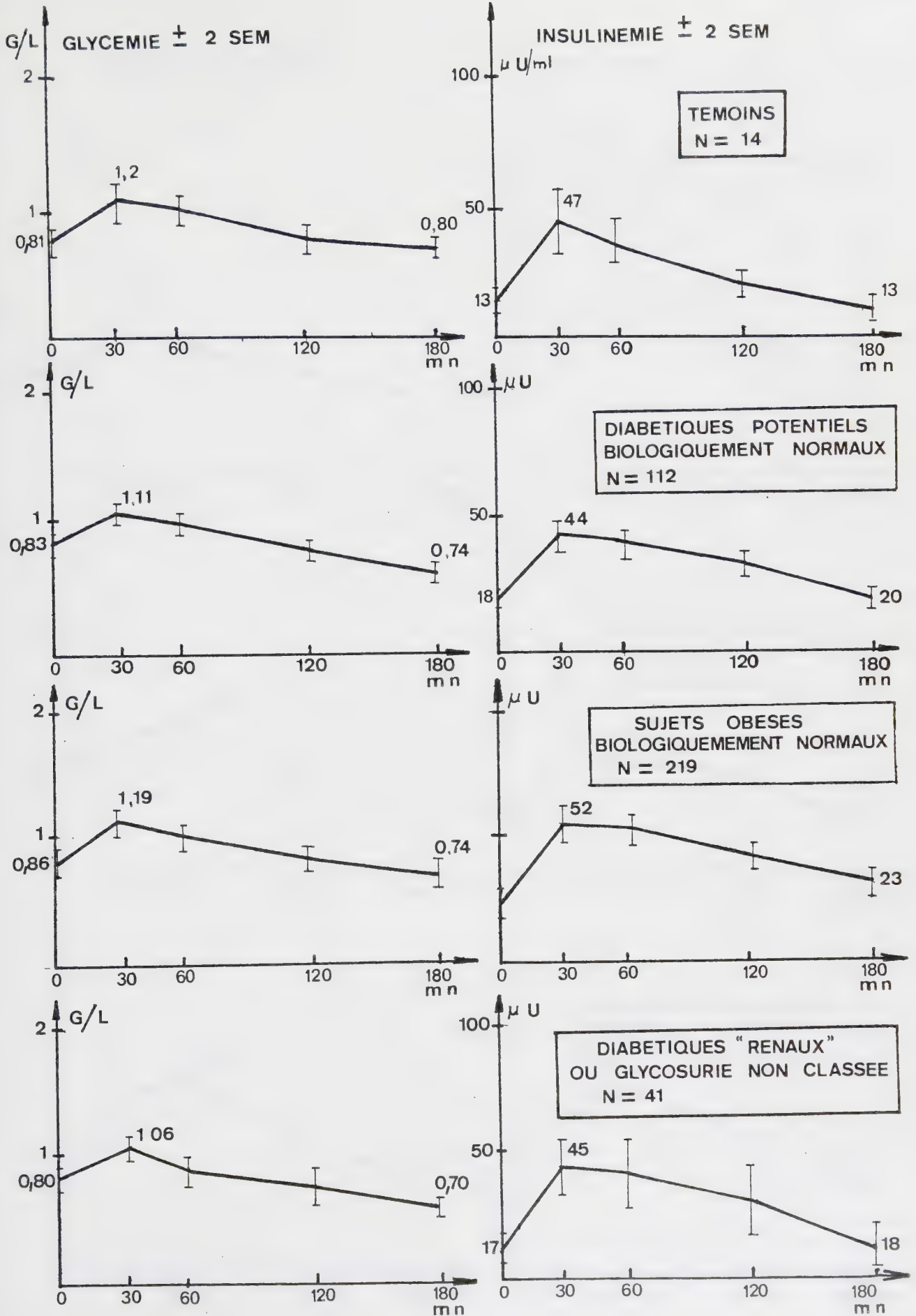
— Résultats :

Cet épaississement apparaît plus fréquemment chez les prédiabétiques et les diabétiques et les lésions sont en relation avec l'ancienneté de la maladie (JACQUET - 32).

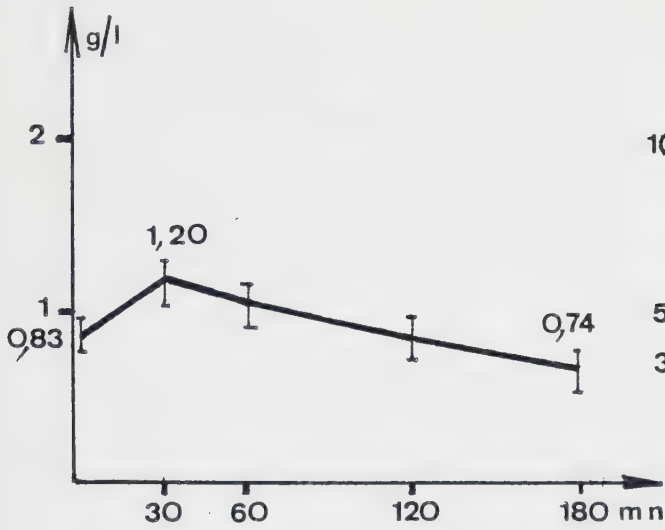
Elles sont retrouvées chez :

- 13 % des Témoins
- 62 % des Diabètes asymptomatiques
- 71 % des Diabètes gras
- 30 % des Diabètes potentiels
- 50 % des Diabètes rénal ou glycosurique (voir plus loin).

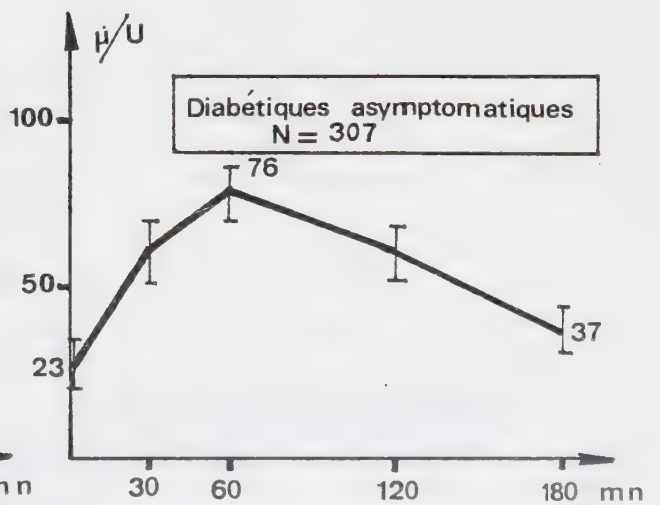
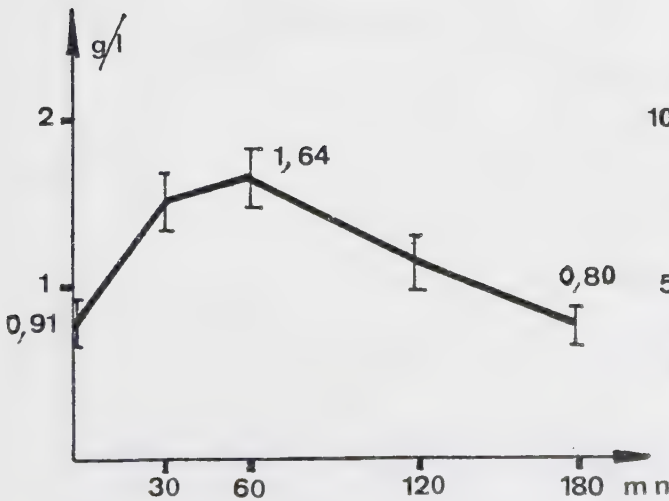
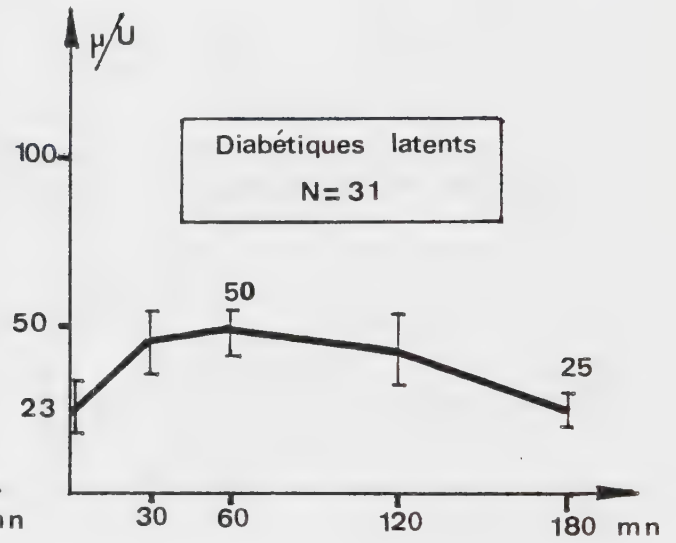
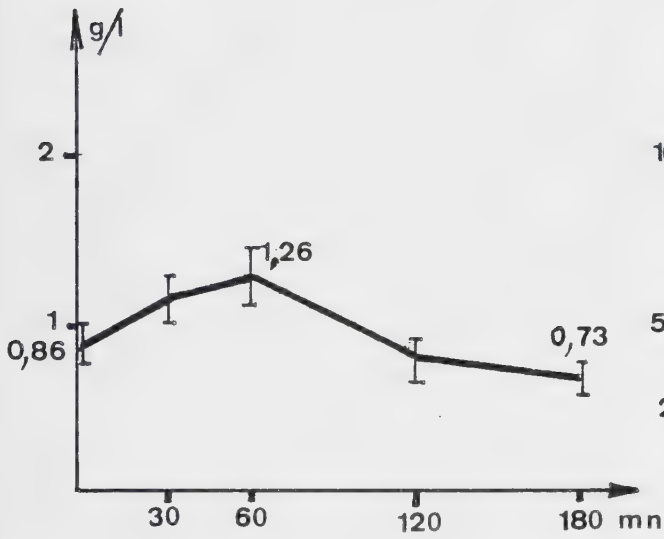
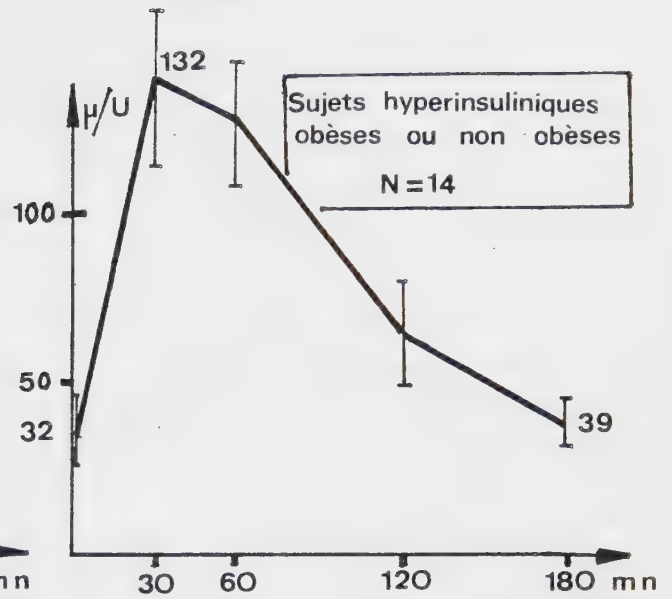
Cependant, tous les diabétiques ne sont pas porteurs de cette microangiopathie, ce qui rend difficile l'interprétation isolée : cet examen s'inscrit dans le cadre du dépistage et de la recherche d'un prédiabète.

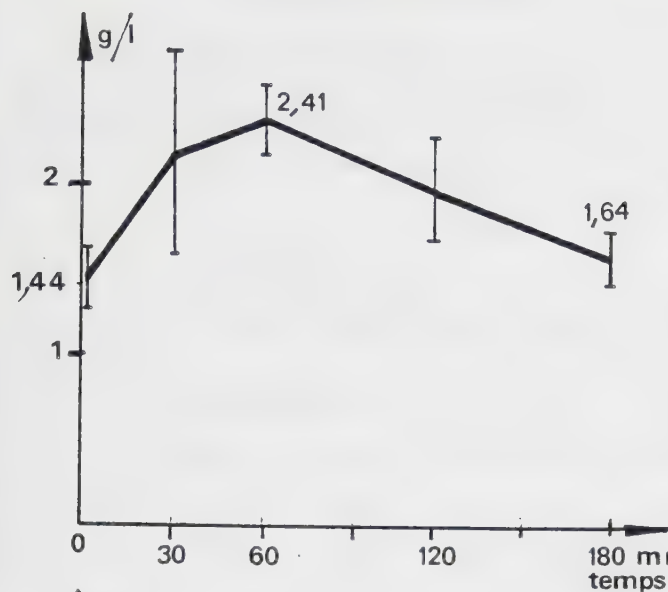
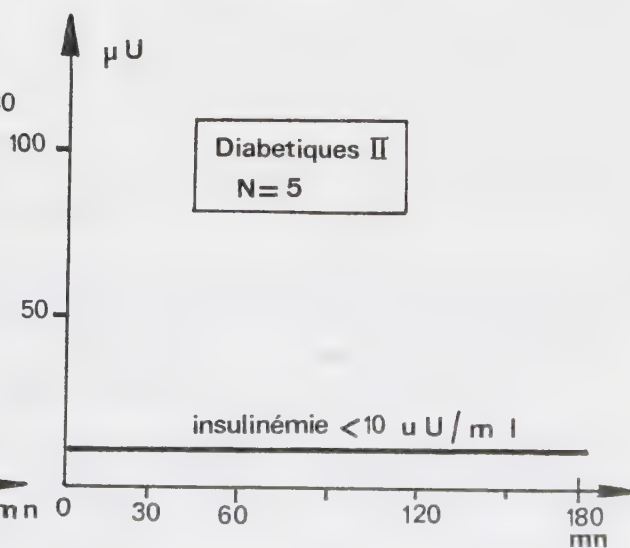
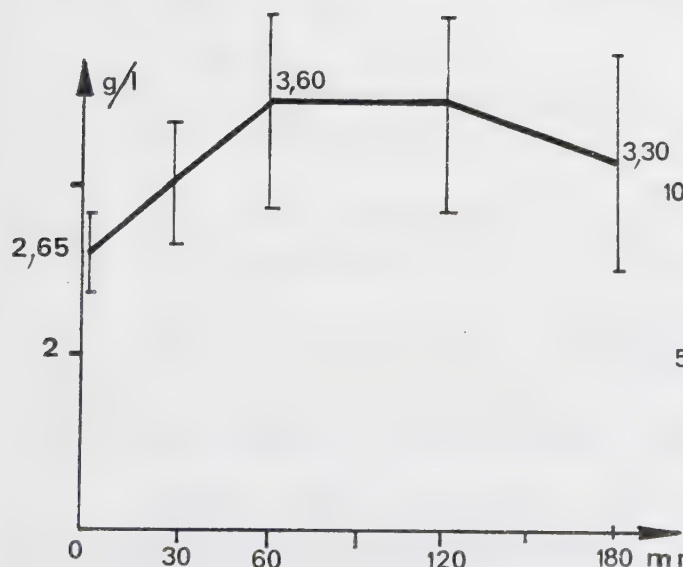
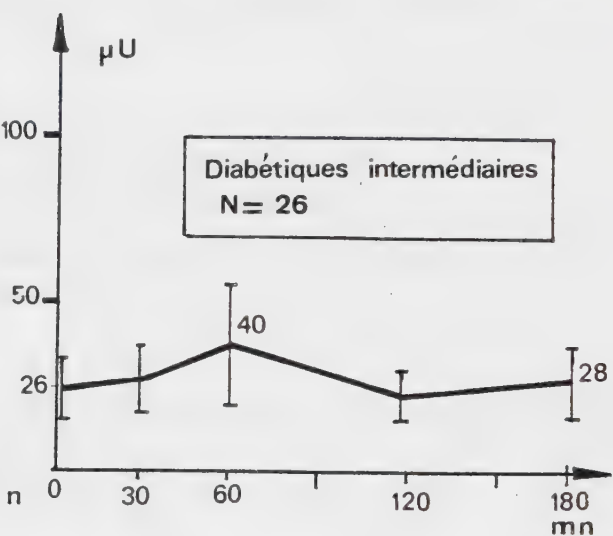
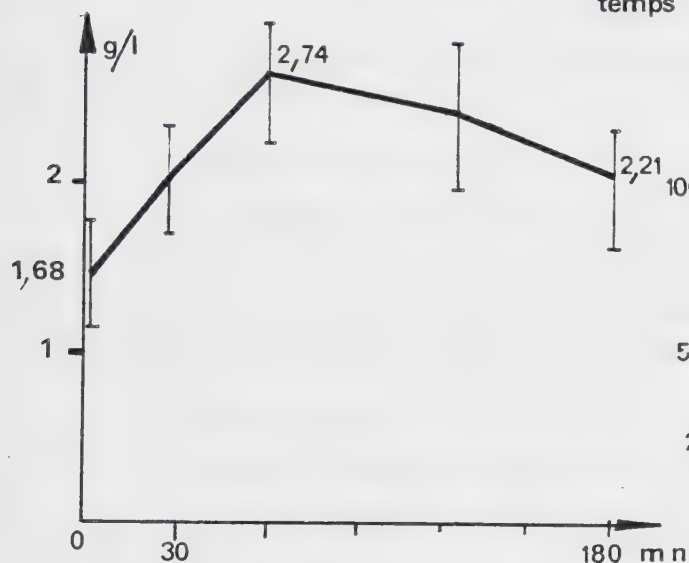
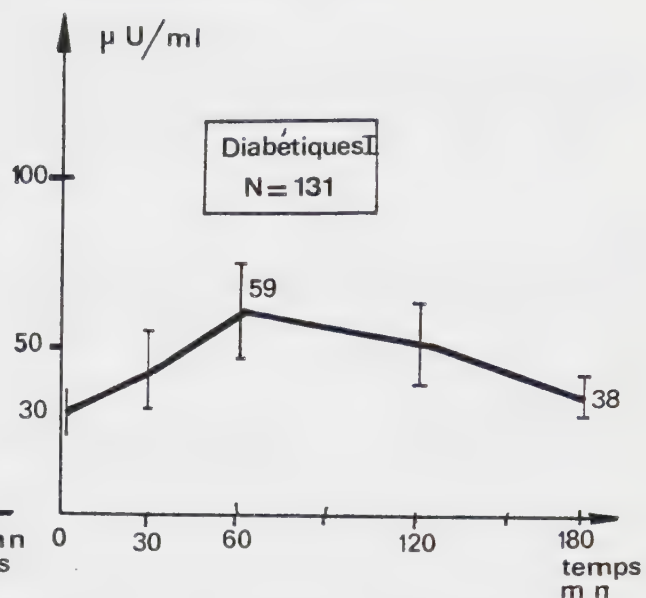


GLYCEMIE $\pm$ 2 SEM



INSULINEMIE $\pm$ 2 SEM



GLYCEMIE $\pm$ 2 SemINSULINEMIE $\pm$ 2 Sem

II. – EXAMENS COMPLEMENTAIRES PRATIQUES DANS DES CAS PARTICULIERS.

1^o) Test Cortisone - Glucose : H. G. P. O. - C. ou Test de CONN.

C'est une sensibilisation de l'épreuve d' H. G. P. D. classique par la cortisone. L'archétype en a été décrit par FAJANS et CONN en 1954 (17), cette méthode permettant d'extérioriser un trouble de la glycorégulation non détecté par l'épreuve classique, mérite une place de choix dans la recherche des sujets diabétiques.

– Techniques.

Absorption per os de 50 mg en deux prises d'acétate de cortisone, dont une dose à 8 heures 30 et l'autre 2 heures avant l'épreuve d' H. G. P. O.

– Valeurs retenues.

2 valeurs sont en fait retenues : les glycémies à 60' et à 120'

60'	≤	1,60 g / litre
120'	≤	1,40 g / litre

La courbe anormale s'inscrit nettement au-dessus des chiffres-clés (voir tableau de FAJANS et CONN n^o 6 page 32).

– Conditions restrictives.

Cette technique n'est utilisable que chez les adultes de moins de 40 ans.
Elle ne doit pas être utilisée non plus chez les femmes enceintes.

Le métabolisme hydrocarboné n'obéit plus aux mêmes conditions physiologiques que celles énoncées par FAJANS et CONN dans ces deux derniers cas.

– Intérêt de ce test.

Il authentifie le diabète latent. Citons quelques résultats obtenus par FAJANS et CONN.

* Chez 128 prédisposés diabétiques avec H. G. P. O. normale, l'épreuve de FAJANS et CONN révèle :

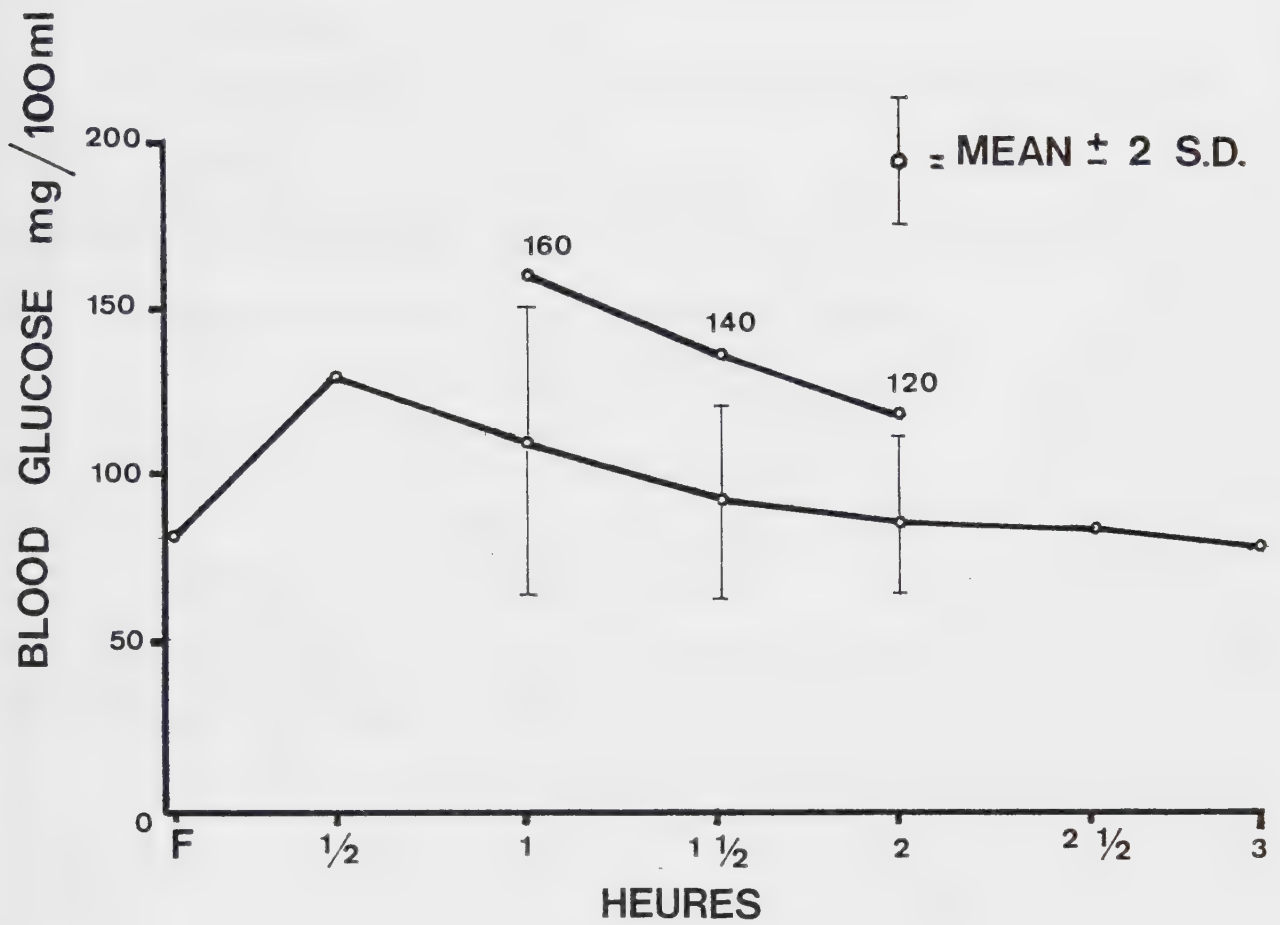
57 positifs	71 négatifs
dont 15 diabétiques apparus dans les 7 années suivantes (26 %)	dont 2 diabétiques apparus dans les 7 années suivantes (2,8 %)

* Chez 29 obèses diabétiques dont le régime a normalisé le poids et l'H. G. P. O. 25 (soit 86 %) conservent une H. G. P. O. - C. positive.

Selon CONN toujours, 15 % des diabètes légers restent négatifs à l' H. G. P. O. - C. : il les considère comme de "faux négatifs". Il existe également 34 % de cas avec des valeurs dissociées à 60' et 120' (dont on a dit qu'ils pourraient annoncer un prédiabète). Mais le test ne revêt toute sa valeur que dans sa positivité, avec les 2 valeurs 60' et 120' pathologiques.

Tel quel, ce test est aujourd'hui le premier signe biochimique décelable de la maladie, et par conséquent il a une valeur sémiologique : le prédiabète (somme de probabilités que possède l'individu à devenir diabétique) devient un diabète latent, dont l' H. G. P. O. - C. constitue la "pierre-angulaire" du diagnostic.

TABLEAU N° 6



Critères de normalité de l'HGPO
d'après CONN et FAJANS

2°) Test au Tolbutamide intra-veineux :

Ce test mis au point par UNGER et MADISON en 1958 (72) consiste en une stimulation de l'insulino-sécrétion par injection intra-veineuse d'une sulfonylurée

– Epreuve

Injection en 5' de 1 g de tolbutamide en solution dans 20 ml d'eau. Cette épreuve doit être réalisée en milieu hospitalier en raison des risques d'hypoglycémie qu'elle comporte.

– Echantillons.

Glycémies prélevées à 0', 10', 20', 30', 90' et 120'. Généralement à 0', 20' et 30'.

– Résultats.

Diminution en pourcentage par rapport à la valeur initiale. La courbe des glycémies sous tolbutamide montre une diminution moins importante chez le diabétique par rapport au sujet normal .

Valeur de la glycémie à 20' par rapport à la valeur initiale.

Figure 1.

sujet normal	:	50 - 74	%
indéterminé	:	75 - 84	%
diabète probable	:	85 - 89	%
diabète	:	90 - 100	%

Voir tableau n°7 A p34 d'après ROMANI (60).

L'insuline peut être dosée au cours de cette épreuve. Courbe des insulinémies sous tolbutamide : tableau n°7 B p 34 . En ce cas, le pic maxima est relevé par des prélèvements à 3' et 5' : le diabétique a une réponse plus faible que celle du sujet normal.

Figure 2.

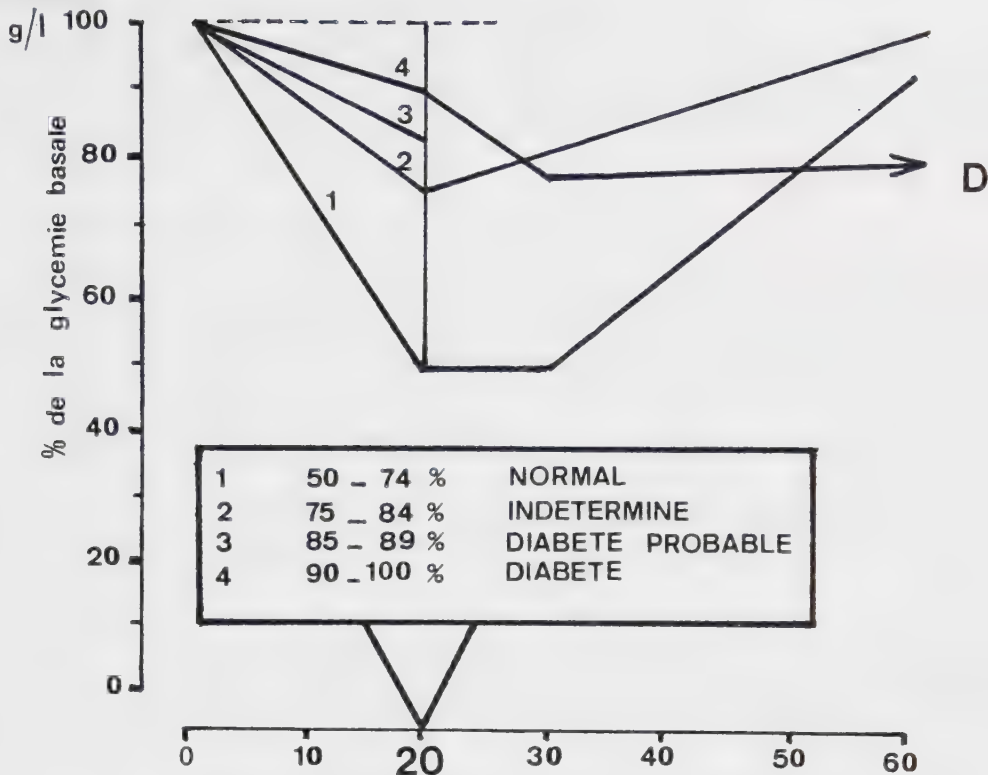
	N	D
5'	> 30 microunités/ml	< 25 microunités/ml (défaut de réponse insulino-sécrétoire)

Les acides gras libres seront également fréquemment dosés au cours de cette épreuve. Les résultats seront commentés plus loin.

Ce test renseigne surtout sur la capacité sécrétoire des cellules langheransiennes, et l'accessibilité à un traitement par les sulfamides (supplanté actuellement par le teste thérapeutique dans ce but).

INTERPRETATION DU TEST A LA TOLBUTAMIDE
(UNGER et MADISON)

A - GLYCEMIES



B - INSULINEMIES

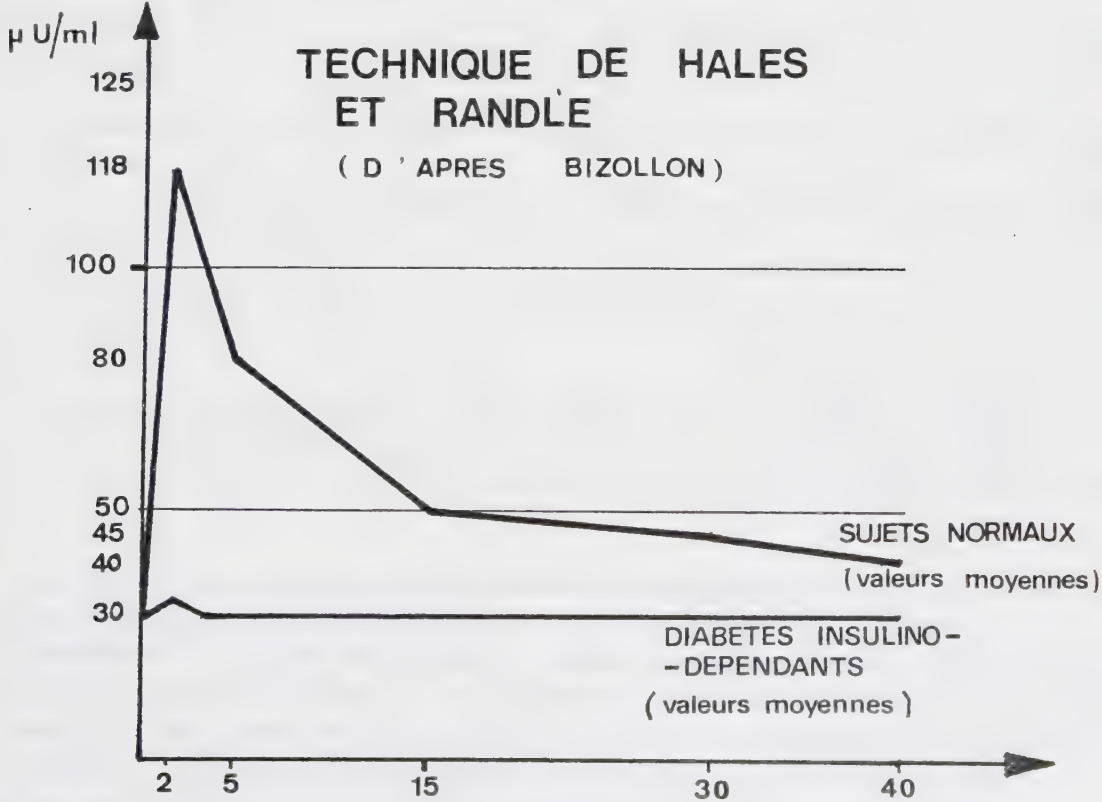


TABLEAU N° 7

III. – EXAMENS “DE RECHERCHE ORIENTEE”. :

Ces recherches ont surgi de toutes parts dans la littérature dès l’année 1968, et elles ont pour but de mieux connaître les problèmes du prédiabète.

Parmi ces dernières nombreuses, nous retiendrons les paramètres intervenant au niveau des différents stades de l’ H. G. P. O. . Citons parmi les examens biologiques la synalbumine, l’acide sialique, l’acide pyruvique, l’ A. C. T. H., le cortisol, et retenons dans cette étude acides gras libres, glucagon, et hormone de croissance.

1^o) Acides gras libres plasmatiques :

Les modifications des lipides jouent dans la physiopathologie du diabète un rôle aussi important que celles du métabolisme des glucides. De nombreuses écoles ont étudié ces perturbations et arrivent aux mêmes conclusions. ROMANI (60), CAMERINI-DAVALOS (10), GUY-GRAND (30), VAGUE (74), PLAUCHU (55).

Il ressort en particulier des dosages des acides gras libres ou NEFA :

A - A jeûn, une différence significative des taux entre les témoins, les obèses non diabétiques, et les obèses diabétiques (GUY-GRAND - 30), (ROMANI - 60).

B - Sous H. G. P. O. :

- **Chez l’homme normal**, une chute des acides gras libres. Cette diminution excède 50 % du taux de base à la 30^{ième} ou 60^{ième} minute, et la remontée normale se termine à la troisième heure.

- **Chez les prédiabétiques**, ou les obèses diabétiques (diabète I), on observe un retard au niveau du retour à la normale.

Voir tableau n^o 8 page 36 d’après ROMANI (60). Diminution et une remontée plus tardive par rapport aux témoins.

Il est vraisemblable que ces variations s’expliquent par des différences de cinétique dans la sécrétion insulínique (30).

La reprise est également plus tardive chez les obèses non diabétiques (alors que le taux d’acides gras libres à jeûn était normal).

C - Ce dosage des NEFA peut également être réalisé au cours d’une épreuve au tolbutamide I. V. (21).

On constate alors ce même retard dans la diminution et la remontée plus tardive par rapport aux témoins. On enregistre une différence significative entre les différents diabètes, prédiabète, diabète I et diabète II insulinoprive (diminution discrète, pas de retour à la normale en 3 heures).

L’étude simultanée de la glycémie, de l’insuline et des NEFA, nous aide à comprendre la régulation des acides gras non estérifiés, fonction de la teneur en glucose des tissus.

La pénétration du glucose dans la cellule s’oppose à la libération des acides gras par les tissus adipeux. Dans l’obésité l’élévation du taux plasmatique des acides gras libres inhibe l’entrée du glucose dans la cellule, s’opposant ainsi à l’action de l’insuline (schéma glucose-acides gras de HALES et RANDLE). La glycémie étant elle-même le reflet de l’état insulínique du plasma, il s’ensuit que lipopexie ou lipolyse traduisent les fluctuations du taux d’insuline plasmatique (DEUIL - 21).

ETUDE DU TAUX DES ACIDES GRAS LIBRES AU COURS DE L' HG PO

D' APRES ROMANI

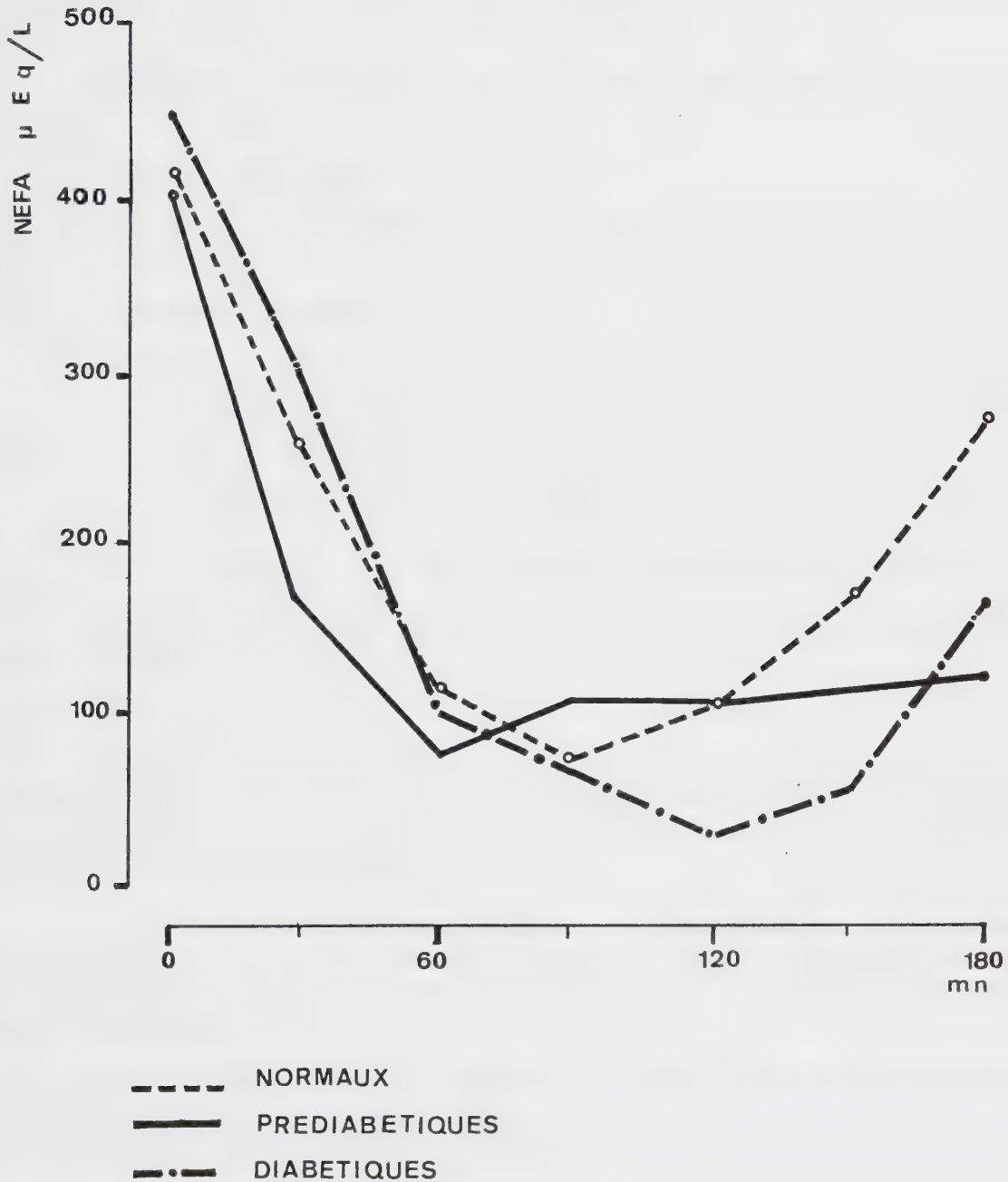


TABLEAU N° 8

2^o) Le Glucagon plasmatique :

L'application des techniques radio-immunologiques du dosage du glucagon s'est heurtée et se heurte encore à plusieurs difficultés en raison, de l'antigénicité faible de l'hormone, de sa concentration peu élevée dans le plasma, et de l'existence de réactions croisées sur le plan immunologique entre deux variétés de glucagon : glucagon intestinal ("entéroglucagon") et glucagon pancréatique. (LUYCKX - 41).

— Dosage :

Des normales sont cependant avancées par ROSSELIN (65) et les équipes parisiennes (ASSAN, TCHOBROUSKY, DEROT) au cours de l'épreuve d' H. G. P. O.

Les résultats ne peuvent être exprimés en valeur absolue réelle puisqu'ils sont affectés par la valeur de l'antisérum utilisé.

— Variation physiologique :

Quoi qu'il en soit, le glucagon a un effet essentiellement "hyperglycémiant - glycogénolytique" (MIROUZE - 47). C'est l'hormone du "jeûne" ou du manque de sucre.

La glucagonémie s'élève :

- au cours de l'exercice musculaire (comme la S. T. H.)
- modérément au cours de l' H. G. P. O. chez le sujet normal. Tableau n^o 9 page 38 d'après SPECH (1973).
- en pathologie humaine : une hyperglucagonémie est observée à jeûn et au cours de l'épreuve au cours du diabète.
- une diminution des valeurs normales au cours du diabète pancréatique.

L'hyperglucagonémie serait donc en faveur de l'origine idiopathique où génétique du diabète. (TCHOBROUSKY - 69).

— Contrôle :

La régulation en est extrêmement complexe, commandée à la fois par des substances métaboliques (glucose, acides gras libres, corps cétoniques, acides aminés, lactate) et par des hormones, insuline (qui diminue le taux), sécrétine, pancréozymine, S. T. H. Le contrôle nerveux intervient : les catécholamines élèvent ce taux (41).

Les interactions de l'insuline et du glucagon au niveau hépatique ont été étudiées par FREYCHET (25). Les systèmes de liaison et d'affinité par rapport aux récepteurs hépatocytaires permettent d'apprécier l'activité biologique de ces hormones et des molécules apparentées (pro-insuline, entéro-glucagon).

En somme, c'est toute une conception d'un système "bi-hormonal" (BASDEVANT A.) qui supprime actuellement la théorie unitaire d'un seul système régulateur représenté par l'insuline. Les cellules alpha- et bêta pancréatiques représentent une unité fonctionnelle et structurelle.

3^o) S. T. H. ou somathormone plasmatique :

Cette hormone reconnue diabétogène depuis les expériences de YOUNG (1938) a une action métabolique complexe : à la fois hormone d'anabolisme protéique et glucidique et de catabolisme lipidique (MIROUZE 47).

DOSAGE DU GLUCAGON
SOUS HGPO d'après SPECH 1973
11 sujets dose 1,75 g/kg idéal

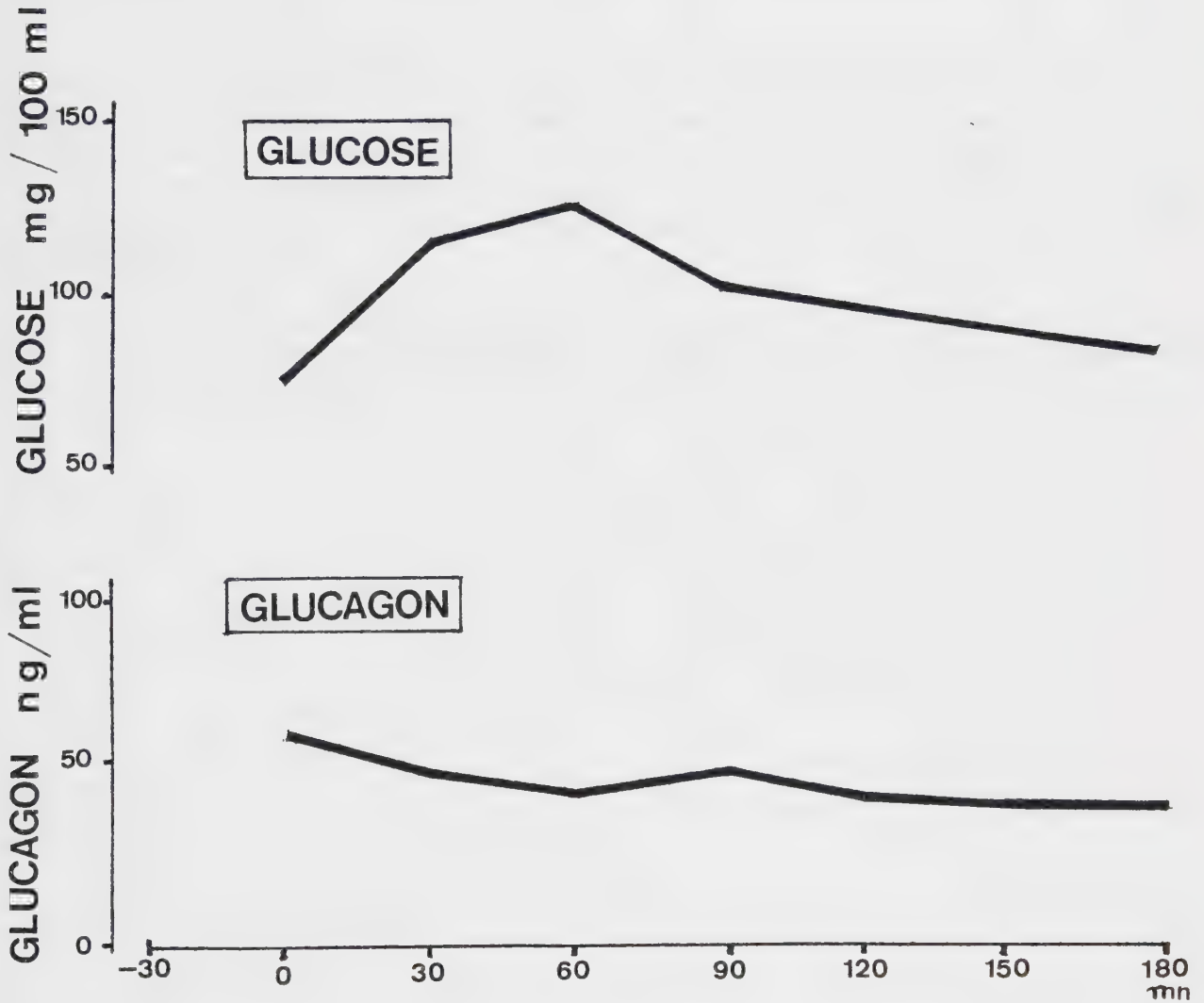


TABLEAU N° 9

— Dosage :

Est également réalisé en radio-immunologie.

Au cours de l' H. G. P. O., après une légère baisse à 60', elle remonte lentement à partir de la troisième heure pour atteindre son maximum à la cinquième heure (voir courbe). DEROT et ROSSELIN (64) ont étudié les variations de la STH (HGH), de l'Insuline (PI) et de la glycémie (BG) sous HGPO - Tableau n° 10 page 40

Cette sécrétion est diminuée chez les obèses, diabétiques ou non. (65, 69).

Chez le diabétique il existe une hypersécrétion très précoce, suivie d'un abaissement franc précédant une nouvelle ascension lors de la baisse de la glycémie (travaux de LUNDBOECK).

— Variation physiologique :

La sécrétion de S. T. H. est influencée par l'activité physique, les catécholamines et obéit à un rythme circadien. Il existe un véritable mécanisme de "feed-back" entre le glucose et la sécrétion de l'hormone : un besoin cellulaire en glucose déclenche une libération de S. T. H. laquelle va modifier le métabolisme périphérique des hydrates de carbone et conduire à un accroissement du glucose utilisable, celui-ci à son tour freine la sécrétion de somatotrophine (travaux de FRANCHIMONT - 24).

Cette hormone diabétogène inversement corrélée au poids, n'intervient pas directement dans la physiopathologie du diabète mais jouerait peut-être un rôle permissif sur le développement des lésions capillaires du diabète (MIROUZE - TCHOBROUSKY - KRESSMANN).



DOSAGE DE L' HORMONE DE
CROISSANCE d' après
M. DEROT et G. ROSSELIN
1970

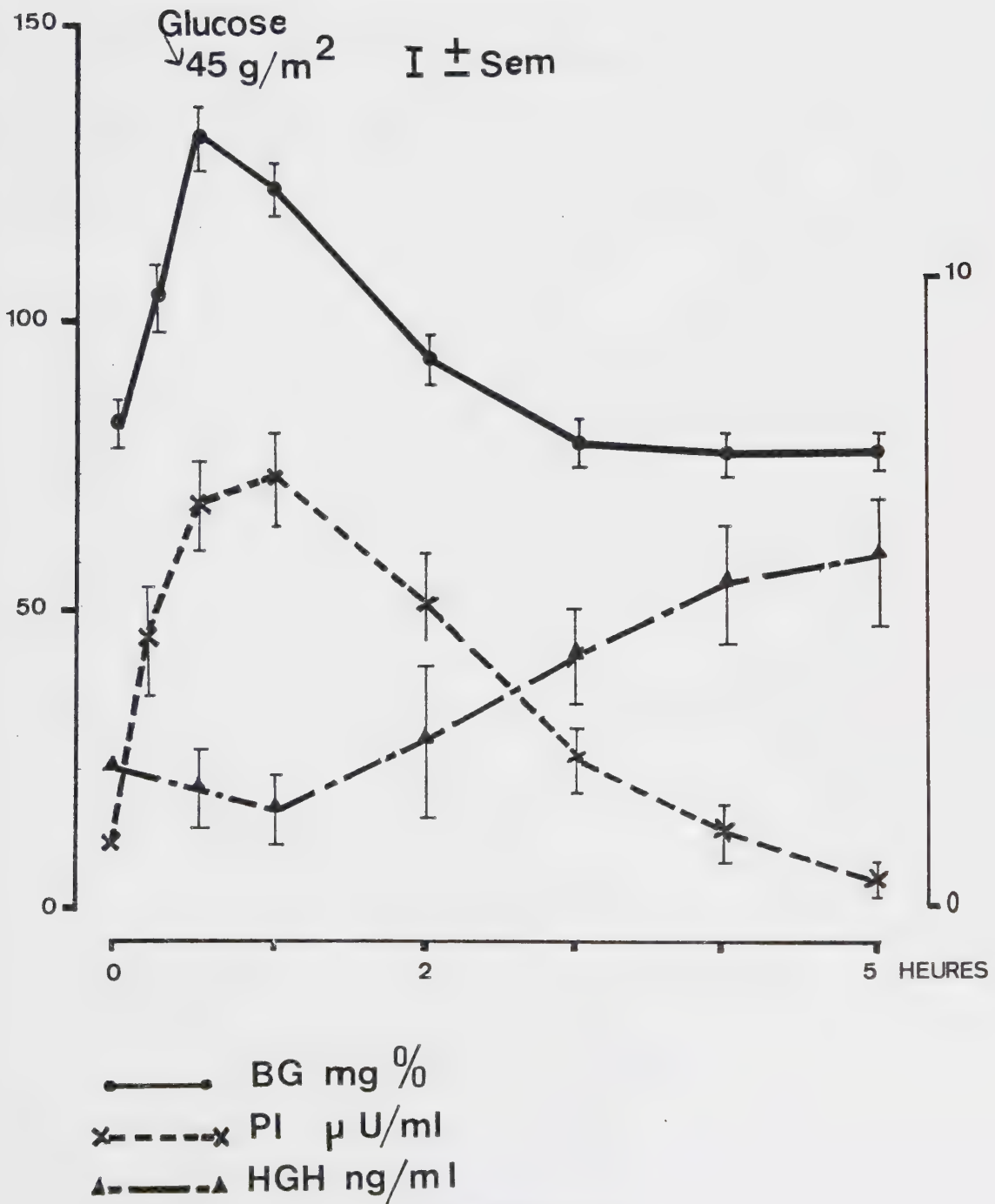


TABLEAU N° 10

CONCLUSION :

Sur le plan hormonal, le diabète se caractérise par une carence absolue ou relative en insuline, responsable de l'élévation glycémique. Face à ce phénomène, il a été noté chez les diabétiques une hypersécrétion de glucagon et parfois d'hormone de croissance.

Par les moyens d'exploration biochimiques, nous savons reconnaître le diabète, mais la radio-immunologie nous permet de le repérer plus précocément.

Toutefois, si, comme nous l'avons vu, les critères de normalité sont déjà difficiles à établir pour l'Insuline, le dosage des autres hormones ne peut être envisagé que dans un centre spécialisé dans un but de recherche.

Nous nous sommes intéressés à leurs études, car elles sont généralement étudiées au cours d'une charge en glucose, et elles ont éclairé la pathologie du "pré-diabète".

Quant au prédiabète : ce terme ambigu n'est plus accepté actuellement que dans un sens clinique, et il nous faut aborder la terminologie des diabètes.



TERMINOLOGIE DES DIABETES



Si les conditions de standardisation de l' H. G. P. O. ont été respectées au niveau de la technique et du sujet, une baisse de tolérance glucosée peut être due à des circonstances pathologiques entraînant un diabète (diabète acquis ou secondaire) ou à une erreur originale et génétique du métabolisme hydro-carboné, le diabète essentiel ou idiopathique.

I. – DIABETES SECONDAIRES. (FREYCHET - 26).

Ces affections ont été divisées par l' O. M. S. en 1965 en trois grandes catégories, diabètes pancréatiques, diabètes endocriniens, diabètes iatrogènes. Nous envisagerons ces différentes variétés en leur joignant les affections gastro-entérologiques, vasculaires et les traumatismes.

1^o) Les pancréatites :

- affections chroniques, aiguës, oedémateuses ou hémorragiques,
- affections tumorales (cancer du corps ou de la queue du pancréas).
- affections chirurgicales : pancréatectomie totale ou partielle
- maladies fibrokystiques ou surcharge ferrique (hémochromatose).

2^o) Les affections endocriniennes :

- acromégalie
- hypercortisolismes (CUSHING)
- hyperaldostéronismes
- phéocromocytomes

Les hormones peuvent également intervenir à distance :

- états thyrotoxiques
- adénome corticosurrénalien.

3^o) Affections iatrogènes :

De nombreuses thérapeutiques peuvent intervenir et nous avons déjà traité de ce fait dans les conditions préalables à observer au niveau du sujet.

Il faut rappeler les médicaments les plus fréquemment incriminés :

- Les corticoïdes (diabète stéroïdien)
- Les sali-diruétiques thiazidiques et la diazoxide
- Les amines pressives
- Les I. M. A. O. et certaines drogues psychiatriques (chlorpromazine)
- Les oestroprogestatifs à visée anovulatoire (effet discuté au chapitre des erreurs).
- Les états de déplétion potassique.

4^o) Affections gastro-entérologiques :

(15). — Digestives : problèmes des gastrectomies avec l'existence d'une hypoglycémie prolongée.

— Hépatiques : problème important puisque le foie capte les 2/3 de la dose. (29).

- la cirrhose par des effets directs (diminution du pouvoir glycogénopexique (shunts porto-cave) ou indirects (déplétion potassique par hyperaldostérionisme secondaire) est fréquente.

- Par contre la maladie de Von Gierke. Glycogénose de type I est une affection rare.

5^o) Affections vasculaires :

Elles se voient aussi chez des sujets jeunes mais posent surtout le problème de l'hyperglycémie chez le sujet âgé. Il s'agit de l'athérome, de l'infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux. (29).

6^o) Traumatismes :

Le facteur stress est reconnu comme facteur diabétogène pour les accidentés.

TABLEAU N° 11

COMPARAISON DES DIFFERENTES CLASSIFICATIONS DU DIABETE SUCRE				
Symptômes cliniques ou anomalies biologiques	FAJANS et CONN	C. P. E.	B. D. A.	O. M. S.
Glycémie à jeûn élevée. Symptômes cliniques	Patent ou franc	Patent ou franc	Clinique	Clinique
Glycémie à jeûn normale ou élevée. Pas de symptômes cliniques, HPO anormale	Latent ou asymptomatique	Latent ou asymptomatique ou chimique	Asymptomatique	Asymptomatique (ou subclinique ou chimique).
HPO anormale dans certaines situations cliniques ou provoquées	Subclinique	Suspect	Latent	Latent
Sujets dont la tolérance au glucose est normale même après cortisone, mais dont le risque de devenir diabétique est très grand	Prédiabète	Prédiabète	Potentiel	Potentiel

A - DIABETE POTENTIEL.

Il est réservé aux sujets à "haut risque". Ce terme doit être préféré à celui de "pré-diabète" qui implique la période allant de la conception au diagnostic d'un épisode de diabète, quelle qu'en soit la gravité".

Ces sujets ont par définition des épreuves biologiques classiques négatives, mais en faisant intervenir l'insuline et le poids, DESESSARD (20) distinguait :

- des sujets non obèses avec glycémie et insuline normales = Diabète Potentiel Biologiquement Normal.
- des sujets obèses (obésité supérieure à 10 %) glycémie et insuline normales = Obèses Biologiquement Normaux.
- des sujets obèses ou non obèses avec glycémie normale et insuline élevée = Sujets Hyperinsuliniques.

Le tableau suivant (tableau n° 12, page 47) nous donne les détails et les correspondances des termes utilisés par les différentes écoles afin de situer les sujets à "haut risque".

B - DIABETE PATENT.

Classiquement la glycémie à jeûn est élevée. La courbe d' H. G. P. O. est de type diabétique. On distingue, toujours à l'aide de l'insuline, nouveau paramètre classique :

- Diabètes I (80 %) obèses normaux ou hyperinsuliniques
- Diabètes Intermédiaires non obèses, non insulino dépendants
- Diabètes II (20 %) jamais obèses, insulino-prives

Nous retiendrons pour la terminologie diabétique pratique, trois épreuves biologiques (Glycémie à jeûn, H. G. P. O., H. G. P. O. C.) et la notion d'hérédité ou d'antécédents diabétiques tels qu'ils ont été définis ci-dessus.

Glycémie à jeûn	N	N	N	P
H. G. P. O.	N	N	P	P
H. G. P. O. — C.	N	P		
Prédisposition	+	+	+	+
	diabète potentiel	diabète latent	diabète asymptô- matique.	diabète patent

TABLEAU SCHEMATIQUE
selon CHIMENE (13)

- N : Normal
P : Pathologique
+ : Présence antécédents ou hérédité

TABLEAU N° 12

FORTE PROBABILITE DE DEVENIR ULTERIEUREMENT DIABETIQUE (HAUT RISQUE) MAIS, AU MOMENT OU CE RISQUE EST CONNU, LES SUJETS SONT STRICTEMENT NORMAUX EN CE QUI CONCERNE LEUR TOLERANCE AU GLUCOSE Y COMPRIS APRES SENSIBILISATION PAR LA CORTISONE		
Selon	Sujets exposés	termes utilisés
O.M.S. B.D.A.	1. Le jumeau identique d'un diabétique ; 2. Toute personne dont les parents sont l'un et l'autre diabétiques ; 3. Toute personne dont un des parents est diabétique et dont l'autre, non diabétique a ou a eu soit un parent, un frère ou une soeur, ou un autre enfant diabétique, soit un frère ou une soeur parent d'un enfant diabétique ; 4. Toute femme ayant donné naissance à un enfant vivant ou mort pesant 4,5 kg ou plus à la naissance (dans les pays où le poids moyen à la naissance est plus faible il vaudrait mieux dire 4 kg), ou a un enfant mort-né présentant une hyperplasie des ilots pancréatiques en l'absence de toute incompatibilité de facteur Rh.	Diabète potentiel
FAJANS et CONN	Vrai jumeau non diabétique d'un diabétique Sujet dont le père et la mère sont diabétiques Mère de gros enfants.	Prédiabète
C.P.E.	Mêmes sujets que FAJANS et CONN, plus femmes ayant eu des avortements inexpliqués des morts foetales et néo-natales ou un hydramnios.	Prédiabète

III. – CAS PARTICULIERS.

Age et grossesse ayant déjà été envisagés lors des variations physiologiques de la courbe d' H. G. P. O., nous traiterons ici de 2 cas particuliers abondamment développés dans la littérature par des écoles différentes : obésité et diabète rénal.

1^o) Obésité :

Le rôle dans la genèse du diabète sucré est écrasant : toutes les statistiques concordent à ce sujet.

– 70 % à 80 % des diabétiques sont ou ont été obèses justifiant l'excellent terme de "diabète gras" de LANCEREAUX.

– 1 obèse a plus de risques de devenir diabétique qu'un sujet normal les auteurs avancent des pourcentages variables : risques x 5,6 ou 7.

Dans la pratique on observe :

- que les diabètes diminuent fortement en temps de restriction.
- que le nombre des diabètes augmente avec l'âge : diabète de la maturité tout comme les courbes de poids augmentent avec l'âge (85 % au-dessus de la normale après 40 ans selon JOSLIN).

Les données les plus utiles et les plus solides dans ce domaine ont été apportées par l'étude comparative des courbes de glycémies et d'insulinémies au cours de l' H. G. P. O.

Toutes les écoles admettent comme définition du poids idéal la formule de LORENTZ :

$$\text{Poids idéal} = (T - 100) + \frac{3}{4} (T - 150)$$

L'obésité se définit au-delà d'une marge de 10 % par rapport au poids idéal. Les chiffres utilisés en pratique pour hommes et femmes ont été définis dans la pratique du centre de C. P. D. R. L.

Tous les grands diabétologues ont étudié l'obésité, facteur de risque supplémentaire dans l'évolution pré-diabète, facteur dynamique des courbes d' H. G. P. O., d'insuline, d'acides gras libres, et facteur sémiologique dans les différents états diabétiques.

Nous retiendrons quelques travaux seulement par souci de clarté.

Ecole Lyonnaise avec PLAUCHU et Coll. (56) (57) (20)

– l'Obésité : cause ou conséquence de la maladie diabétique ? Il s'agit plus simplement dans la réalité d'une surcharge pondérale, témoin d'une longue suralimentation, laquelle, par fatigue du pancréas, induira un diabète de la maturité avec une fréquence significative, d'où l'importance primordiale du maintien du poids dans la prophylaxie et la thérapeutique des pré-diabétiques, ainsi que l'emploi murement réfléchi des drogues sensibilisantes, (hormones corticoïdes).

– Mise en évidence dans les diabètes sucrés légers de 2 populations, fonction de l'obésité (53).

- Sur le plan insulinique : les normo et les hyperinsuliniques,
- Sur le plan glycémique :

* des niveaux quantitatifs différents selon le pourcentage de

l'obésité (normaux si $< 20 \%$ du poids théorique, pathologiques si $> 50 \%$ du poids théorique).

* et surtout un retard des pics maximum au cours de l'évolution vers les diabètes patents.

— Fréquence des hyperglycémies post-stimulatives tardives à la quatrième ou cinquième heure chez l'obèse (pas de retour à la normale dans une courbe de 180'), phénomène également retrouvé par plusieurs auteurs dont ROMANI (60).

Ecole Marseillaise avec VAGUE (Philippe VAGUE et Jean VAGUE). (73 - 74).

— L'Ecole de Vague a mis en évidence le rôle prépondérant de l'obésité de type androïde chez la femme.

— Elle propose, devant la situation paradoxale de l'hyperinsulinisme avec pics élevés de glycémie chez l'obèse, l'hypothèse de l'insulino-résistance de la cellule, hypothèse maintenant retenue : il s'agit de facteurs adipocytaires en relation avec l'augmentation de volume des adipocytes.

— Quant à l'hyperinsulinisme, VAGUE décrit 4 stades dans l'évolution prédiabète - diabète :

L'insuline s'élève d'autant moins qu'il existe un trouble plus marqué de la tolérance glucidique. Dans les diabètes modérés ou latents, la stimulation par le glucose l'emporte sur la défaillance pancréatique, aboutissant à un taux d'insuline élevé en valeur absolue.

Dans les diabètes francs, l'hyperstimulation ne parvient pas à surmonter la défaillance pancréatique.

Ecole de Nancy (DEBRY)

Dans un important travail statistique, BEGUE (8) mesure l'influence de l'âge (par décennies), du sexe, de l'excès de poids, des lipides, des antécédents familiaux sur les courbes d' H. G. P. O. et d'insulinémies.

Les modifications de ces courbes sous régime hypocalorique sont également transcrites il y a parfois régression du diabète, mais surtout baisse des valeurs de l'insulinémie.

● Ces faits confirment le caractère secondaire de l'hyper-insulinisme par rapport à l'obésité.

L'évolution de l'insulinémie avant et après cure de jeûne chez l'obèse avaient déjà été rapportée au Symposium de MEGEVE en 1969 par J. GUERIS :

- Les obèses non diabétiques ne diminuent pas leur réponse insulinique,
- Les obèses diabétiques voient leur flèche d'insulinémie devenir plus précoce.

En Conclusion :

L'obésité reste une cause majeure au C. P. D. R. L. de consultation en endocrinologie. Au C. P. D. nous observons une nette proportion de femmes dans les motifs de consultation.

● Pour les 1000 premiers bilans du diabète du C. P. D. R. L. étudiés en 1974 par DESESSARD, la répartition entre les 2 sexes se fait ainsi :

Obésité simple	A. T. C. D. + obésité	Glycosurie obésité	Glycosurie A. T. C. D. + obésité	TOTAL soit
Femmes 21 %	32 %	2 %	2 %	57 %
Hommes 7 %	13 %	9 %	9 %	38 %

• Le bilan du Centre de Prophylaxie du Diabète en 1976, portant sur 3.500 dossiers confirme une répartition similaire des consultants avec une prédominance des femmes par rapport aux hommes sur le plan de l'obésité.

FEMMES	61,8 %
HOMMES	44,8 %

2^o) Diabète rénal :

Deux difficultés majeures sont inhérentes au diabète rénal :

- Son identification parmi les mellituries, donc son diagnostic.
- Sa relation éventuelle avec le diabète vrai, donc son pronostic.

a) Définition du diabète rénal. :

Selon ASSAN, RATHERY et ROSSELIN (Paris) (59) deux attitudes extrêmes sont relevées dans la littérature pour définir le diabète rénal : les bases en sont les critères donnés par MARBLE.

– Critères stricts de MARBLE :

- Glycosurie sans hyperglycémie,
- Glycosurie variable non proportionnelle à l'absorption des hydrates de carbone,
- Niveau de la glycémie peu modifié au cours de l' H. G. P. O.,
- Le sucre éliminé dans les urines est le glucose
- Stockage et métabolisme normal du glucose.

Ainsi défini le diabète rénal vrai représente 1 cas sur 452 glycosuries (0,2 %) soit une affection rare.

– Critères de LAWRENCE (38) :

Des critères beaucoup plus larges furent utilisés autrefois (1947).

Est appelé diabète rénal, toute glycosurie apparaissant pendant une épreuve d' H. G. P. O. jugée normale sur les glycémies, qu'il y ait ou non du sucre dans les urines au début de l'épreuve. Cela regroupe 75 % des glycosuries envisagées : ce chiffre est évidemment excessif.

– Critères de PLAUCHU (58, 54) :

A LYON, PLAUCHU et ses Coll. se sont penchés sur ce problème et de nombreux travaux ont été publiés. Selon PLAUCHU, est appelé diabète rénal, toute glycosurie associant des valeurs normales pour les 3 tests suivants : H. G. P. O., insuline et H. G. P. O. - C. . Ainsi défini, il représente 4,2 % des glycosuries. Si les dossiers ne sont pas complets, le sujet reste un "glycosurique".

PLAUCHU et Coll. (67) ont également étudié la relation du diabète rénal avec l'âge du sujet, son sexe, ses antécédents.

* AGE	entre 15 et 25 ans	42,2 %	des D. R.
	entre 15 et 35 ans	70,7 %	

ce qui fait indiscutablement du diabète rénal une affection du sujet jeune.

* SEXE : Prédominance masculine (52 hommes pour 19 femmes soit 73 %) 80,7 %

SILICI a posé le problème d'un mode de sélection de la clientèle envoyée par la médecine du travail.

* ANTECEDENTS : Les antécédents familiaux du diabète rénal ont été comparés à ceux d'une population non sélectionnée et d'une population diabétique (54).

Il en ressort que les antécédents du diabète rénal se rapprochent davantage des pourcentages observés au cours du diabète sucré par rapport à une population témoin.

	Population non sélectionnée	Diabète rénal	Diabète sucré
Antécédents familiaux de diabète	9 %	22 à 34 %	50 %

DESESSARD dans un travail récent (20) compare les courbes d'hyperglycémie et d'insulinémie des témoins et des diabètes rénaux. Il n'a pas relevé de différence significative.

– Définition par taux maximum de réabsorption TmG du glucose.

Enfin le test le plus fin permettant de définir le diabète rénal, non par élimination, mais par une définition physiologique est le T. m. G.

La mesure du T. m. G. selon la technique de GOVAERTS consiste en une perfusion de soluté glucosé hypertonique et la mesure des débits glycosuriques en fonction de la glycémie. Cette épreuve détermine le seuil moyen la filtration glomérulaire et le T. m. G. Seul un T. m. G. très bas est interprétable sur le plan diagnostique en raison des fortes dispersions physiologiques : On retrouve en effet les variations de 25 mg/mn à 510 mg/mn pour des sujets glycosuriques suspects de diabète rénal. (59).

Une élévation modérée de la glycémie (diabète latent) ou une augmentation du filtrat glomérulaire (grossesse, diabète patent au début) va accroître la quantité de glucose dans l'ultrafiltrat glomérulaire ou dans l'urine.

En fait, en égard aux possibilités limitées des laboratoires à même d'effectuer ce test, cet examen se trouve réservé à un petit nombre de malades répondant à des critères de sélection individuels.

En prenant comme critères de classification les résultats du T. m. G., l'Ecole Lyonnaise avec SILICI propose les définitions suivantes :

- Diabète rénal vrai : T. m. G. et seuil abaissés
- Faux diabète rénal : T. m. G. normal et seuil abaissé
- Sujets "Glycosuriques" : Intégrité de la glycorégulation vérifiée, T. m. G. non réalisé

b) Relation du diabète rénal avec le diabète vrai. :

Les nombreux travaux réalisés ont comme centre d'intérêt final son rattachement ou non au diabète sucré.

- Y-a-t'il un lien génétique entre les 2 affections ?
- Interpénétration fréquente entre diabète rénal et diabète sucré au sein d'une même famille.
- Les microangiopathies sont retrouvées de façon plus fréquente dans le diabète rénal (SILICI, JACQUET). Par comparaison avec une population témoin (biopsie de peau positive dans 13 % des cas) et une population diabétique (biopsie de peau positive dans 70 % des cas), les sujets classés "diabète rénal" ou glycosuriques ont une biopsie de peau positive dans 50 % des cas.

Devant l'importance de ces pourcentages, on a pu se demander en 1973 si le diabète rénal existait encore. (58).

- Ce qui est certain sur le plan pratique, c'est qu'un certain nombre de diabètes rénaux évoluent ou évolueront vers le diabète patent.

Il importe donc de suivre ces malades sur plusieurs années en renouvelant les tests classiques, ce qui revient à traiter ces derniers comme "des sujets à risque".

Dans le cadre de l'hyperglycémie plate et des glycosuries, plusieurs auteurs ont invoqué l'aplatissement de cette courbe comme une conséquence de la fuite sucrée rénale.

Nous envisagerons ce problème dans la deuxième partie.



DEUXIEME PARTIE



TRAVAUX

PERSONNELS

DEUXIEME PARTIE

TRAVAUX PERSONNELS

à propos de 295 cas de Courbes Plates.

★

- I - PHYSIOLOGIE DE L' H. G. P. O.
- II - DEFINITION D'UNE COURBE PLATE
- III - FREQUENCE
- IV - AGE
- V - MOTIFS DE CONSULTATION
- VI - ETUDE DES GLYCEMIES
- VII - ETUDE DES INSULINEMIES
- VIII - RELATION DES COURBES PLATES AVEC LES DIAGNOSTICS DES DOSSIERS
- IX - PROTOCOLE D'ETUDE ET METHODES DE TRAVAIL POUR L'AVENIR
- X - EXPOSE CRITIQUE DES DIFFERENTES HYPOTHESES RELEVES DANS LA LITTERATURE.

COURBES PLATES



L' H. G. P. O. est une épreuve qui met en jeu une absorption digestive, une assimilation cellulaire, un stockage hépatique, une utilisation périphérique du glucose, toutes ces étapes étant régulées par un système hormonal complexe (11). Il importe de bien en connaître les mécanismes pour comprendre les différentes hypothèses formulées à propos des courbes plates.

I. – PHYSIOLOGIE DE L' H. G. P. O.

1^o) Absorption digestive. Elle se prolonge dans le temps,

40 % de glucose sont assimilés à la première heure,
80 % de glucose sont assimilés à la deuxième heure.

La vitesse et l'homogénéité de cette absorption conditionnent la réponse du sujet à l'absorption du glucose.

Toute accélération (gastrectomie, hyperthyroïdie), tout retard, (sténose, hypothyroïdie) donnent un caractère anormal à la courbe.

2^o) Assimilation cellulaire :

Le rôle du glucose est alors double : il stimule les récepteurs membranaires de la cellule pancréatique (schéma de Malaisse) et d'autre part, il fournit l'énergie nécessaire à la libération d'Insuline. Cette sécrétion est sollicitée à la fois par la glucose (point d'impact) et pas des facteurs intestinaux jouant le rôle de potentialisateurs (sécrétine, entéroglucagon, gastrine, pancréatozime (44). En effet, la sécrétion d'insuline à la suite d'une stimulation parentérale (H. G. P. intra-veineuse) est beaucoup moins importante qu'après une charge glucosée per os (28).

3^o) Fixation et Régulation hépatiques :

Déterminant important de l'allure finale de la courbe, cette fixation peut aller des 3/4 (doses faibles) au 1/4 de la dose (doses fortes). Ce glucose est stocké sous forme de glycogène. Classiquement, on considère que les 2/3 de la dose sont retenus par le foie et que 1/3 est utilisé par les tissus périphériques (29).

Au niveau des hépatocytes, le glucose ne peut être fixé qu'après esterification par 2 enzymes ; l'hexokinase et la gluco kinase, en glucose-6-phosphate. Il existe un équilibre entre les phénomènes de glycogénolyse (sous la dépendance d'une phosphorylase active) et la mise en réserve du glucose sous forme de glycogène (sous l'influence d'une glycogène-synthétase), selon les besoins cellulaires.

Le glucagon joue un rôle essentiel à ce niveau : par l' AMP cyclique formé dans la cellule, il active une protéine-kinase, qui active à son tour la phosphorylase du glycogène et inhibe la glycogène-synthétase.

Par la suite, le glucose sécrété dépend de la concentration en glucose libre dans le cytoplasme : il provient surtout de l'hydrolyse du glucose-6-phosphate par la G6PD, dernier enzyme de la gluconeogenèse.

En phase d'hyperglycémie, un taux de glucose suffisant dans le cytoplasme favorise la synthèse de glycogène.

4^o) Régulation hormonale :

Tandis que s'élève le taux d'insuline circulante (insuline pancréatique dont une partie est captée par le foie) s'abaisse celui de l'hormone somatotrope, celui des Acides gras libres, favorisant l'utilisation du glucose périphérique. Le glucagon circulant va chûter de 50 % par rapport à sa valeur initiale devant l'afflux du glucose à la cellule. ("hormone de manque de sucre").

Puis, peu à peu, devant l'arrêt d'apport du glucose, (après la deuxième heure) et par suite de l'assimilation périphérique continue due à l'insuline, une contre-régulation s'établit pour ramener la glycémie à sa valeur initiale : acides gras libres, S. T. H. et glucagon voient leur taux remonter doucement (troisième, quatrième heure) tandis que s'abaisse la glycémie et que l'insuline revient à la normale.

5^o) Système nerveux autonome : S. N. A.

Le système nerveux réagit à la charge brutale en glucose (véritable "stress" physiologique), principalement par l'intermédiaire des catécholamines dont l'action est double :

- action directe en augmentant la glycogénolyse hépatique
- action indirecte plus tardive induisant la stimulation de la sécrétion du glucagon et inhibant l'action membranaire de l'insuline.

En résumé, alors que la partie ascendante de la courbe est surtout le fait d'une absorption glucidique entraînant une montée d'insuline, la partie descendante et le rebond hypoglycémique sont surtout le fait d'un système contre-régulateur multiple visant à ramener la glycémie à la normale.

Une courbe normale suppose l'intégrité d'un nombre élevé de facteurs :

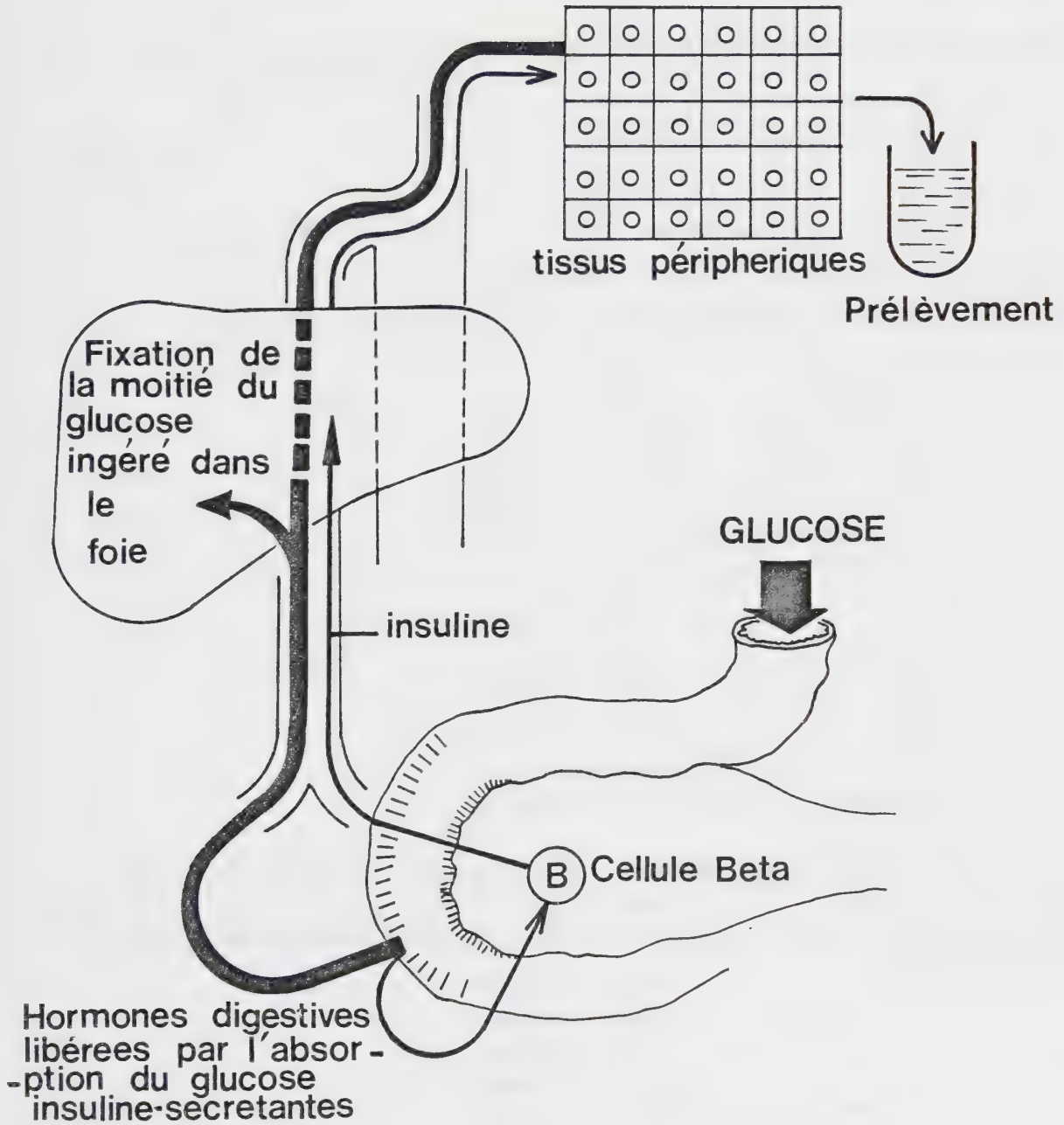
- **facteurs mécaniques** : vidange gastrique — absorption intestinale,
- **facteurs métaboliques** : fixation hépatique et seuil rénal,
- **facteurs hormonaux** : insuline d'une part, système hyperglycémiant d'autre part, capables de réagir à un stimulus donné et de ramener l'organisme à un équilibre.

Le but de l'épreuve d' H. G. P. O. est la mise en évidence d'un éventuel déséquilibre de cette régulation complexe.

On rencontre le plus souvent une diminution de la tolérance hydrocarbonée : ce sont les états diabétiques, et nous avons étudié leurs courbes pathologiques dans la première partie de ce travail.

A l'inverse, on rencontre parfois des courbes caractérisées par une réponse de faible amplitude à un stimulus glucosé : la littérature leur a consacré le terme de "courbes plates" et elles seront l'objet de la deuxième partie de ce travail.

TABLEAU N° 13



SCHEMA PHYSIOLOGIQUE D'UNE HGPO
(d'après CAQUET)

II. — DEFINITION. Qu'est-ce qu'une courbe plate ?

Une courbe plate doit être définie par rapport à une courbe normale. On devrait comparer les différents temps de l'épreuve, en fait il s'agit d'une courbe dont la valeur du pic maxima est toujours inférieure aux valeurs minima correspondantes d'une courbe normale.

Peu de renseignements sur cette valeur minimum dans la littérature. KRESSMANN (36) appelle courbe plate une courbe dont le maxima est inférieur à 1,10 g/litre.

Il nous a paru préférable de tenir compte de deux valeurs : glycémie de départ et glycémie maximum car :

— cela nous a permis d'éliminer l'interférence des différentes techniques et des différentes normales sur le plan laboratoire.

— cela nous a amené à envisager des courbes plates au niveau des zones pathologiques diabétiques.

Etude des moyennes observées au cours de l' H. G. P. O. normale dans une population témoin :

Nous avons déterminé sur 110 courbes d' H. G. P. O. d'individus classés normaux (sujets sains — diabètes potentiels biologiquement normaux) l'élévation glycémique entre la glycémie à jeûn et la glycémie maxima sous stimulus glucosé.

Hommes : Effectif : 55
Moyenne : 0,45
Variance : 0,02
Ecart type : 0,14
Ecart type de la moyenne : 0,02
Intervalle pour la moyenne : 0,41 . 0,49.

Femmes : Effectif : 55
Moyenne : 0,43
Variance : 0,02
Ecart type : 0,14
Ecart type de la moyenne : 0,02
Intervalle pour la moyenne : 0,39 . 0,47

Une grande variabilité individuelle est donc observée au niveau des courbes d' H. G. P. O. normales. Nous avons réuni ces résultats pour obtenir une moyenne "tous sexes", et pour définir l'élévation maxima au-dessous de laquelle la courbe sera considérée comme plate dans cette étude.

Tous Sexes : Effectif : 110
Moyenne : 0,44
Variance : 0,02
Ecart type : 0,14
Ecart type de la moyenne : 0,01
Intervalle pour la moyenne : 0,41 . 0,47.

Sur le plan statistique, si on suppose que la distribution des glycémies est gaussienne, on montre qu'il y a environ 95 % des gens normaux qui ont 1 élévation glycémique supérieure ou égale à 0,20.

En conséquence, nous avons convenu dans cette étude de considérer comme plate une courbe dont le pic maximal était inférieur ou égal à 0,20 g/litre par rapport à la glycémie initiale.



III. – FREQUENCE.

Aucune statistique importante n'a été relevée dans la littérature.

Les diabétologues consultés nous ont donné de la fréquence des courbes plates dans leurs services les estimations suivantes :

Professeur R. CAQUET (Hôpital COCHIN) : 10 % sur 100 courbes
Professeur J. CANIVET (Hôpital St. LOUIS) : inférieur à 10 %
Professeur P. FOSSATI (Centre Hospitalier de LILLE) : inférieur à 10 %

Etude personnelle au C. P. D. R. L. :

De 1969 à 1976, (8 années) 3500 dossiers ont été répertoriés.

Deux types de dossiers :

● ceux des patients hospitalisés :	109 H + 157 F = 266 Total
● ceux des patients non hospitalisés :	9 H + 20 F = 29 Total
	118 H 177 F 295 Total

soit

8,4 %

Nous n'avons continué notre étude statistique que sur les 266 patients hospitalisés afin de reproduire les conditions les plus homogènes possible, au niveau de la préparation du malade et du déroulement de l'épreuve.

Ce pourcentage (8,4 %) ne se répartit pas de façon homogène : nous avons plus de femmes que d'hommes, alors que la clientèle du C. P. D. R. L. est constituée par un rapport sensiblement inverse.

C. P. D. R. L.	1487 femmes	pour	1983 hommes
Clientèle totale.	soit 43 %	pour	57 %
Courbes plates	177 femmes	pour	118 hommes
	soit 60 %	pour	40 %

Autrement dit, les courbes plates ont été relevées pour 5,9 % des consultants hommes et 11,8 % des consultants femmes.
--

IV. – AGE.

– FREYCHET signalait déjà en 1968 (26) “ces courbes sont relevées chez des sujets jeunes et leur fréquence diminue avec l’âge”.

Il est un fait que la tolérance glucidique diminue avec l’âge et nous avons déjà observé que les critères devaient être affectés d’un coefficient majoratif après 50 ans.

– KRESSMANN (36) signalait le même phénomène très récemment (1976).

– Résultats personnels sur 266 malades hospitalisés : ces résultats sont exposés ci-dessous et dans le tableau numéro 14 page 62 , présentant une perspective des hommes et des femmes pour les classes de 10 à 40 ans.

CLASSES	HOMMES	FEMMES
0 – 10 ans	1	2
10 – 20 ans	34 soit 31,3 %	41 soit 21,1 %
20 – 30 ans	45 soit 41,2 %	73 soit 46,5 %
30 – 40 ans	18 soit 16,5 %	15 soit 9,5 %
40 – 50 ans	6 soit 5,5 %	17 soit 10,8 %
50 – 60 ans	1	5
60 – 70 ans	1	3
non connu	3	1
TOTAL	109	157

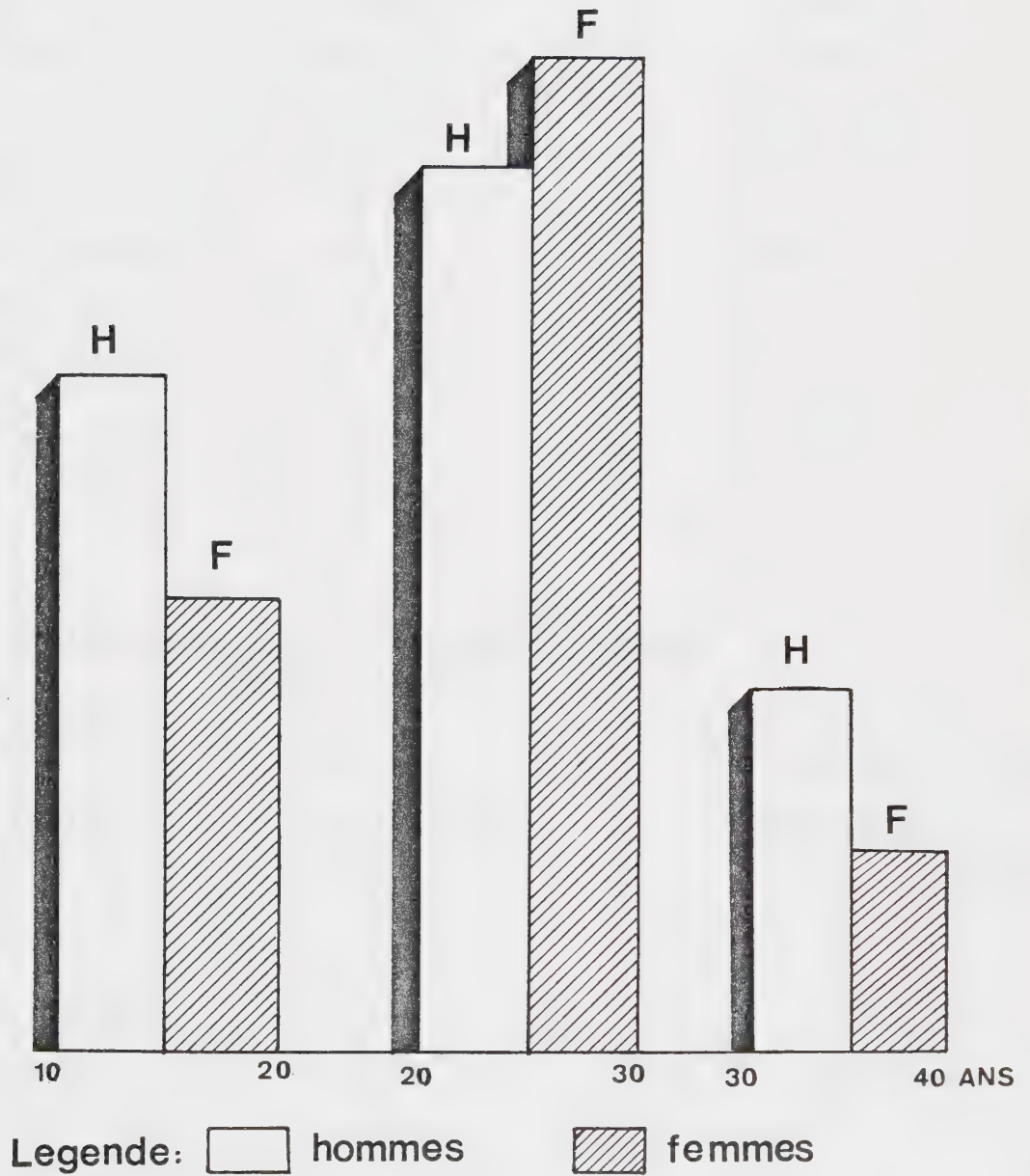
Il est intéressant de relever les pourcentages observés entre 10 et 30 ans, entre 10 et 40 ans.

	HOMMES	FEMMES
Entre 10 et 30 ans	79 soit 72,4 %	114 soit 72,6 %
Entre 10 et 40 ans	97 soit 88,9 %	129 soit 82,1 %

Deux conclusions s’imposent à la lecture de ces tableaux :

- prédominance chez les sujets jeunes,
- pas de différence significative entre hommes et femmes dans la fréquence de ces pourcentages.

TABLEAU N° 14



FREQUENCE DES COURBES PLATES
EN FONCTION DES TRANCHES D'AGE

V. – MOTIFS DE CONSULTATION DES SUJETS A H. G. P. O. PLATES.

Un certain nombre de consultants viennent pour plusieurs motifs, ce qui explique que le total des chiffres dépasse 100 %

2 tableaux résument les motifs de consultation des courbes plates par rapport aux motifs généraux du C. P. D. R. L.

Motif de consultation des 266 sujets à H. G. P. O. plates

MOTIFS Nombre : 266	HOMMES 109 soit 41 %	FEMMES 157 soit 59 %
Obésité	44 soit 40,3 %	116 soit 73,8 %
Glycosurie	38 soit 34,8 %	22 soit 14 %
Antécédents héréditaires	63 soit 57,8 %	100 soit 63,7 %
Antécédents :		
. infectieux	11]	16]
. vasculaires	2] 11,9 %	5] 31,8 %
. obstétricaux	-]	29]

Motif de consultation de la totalité des sujets expertisés
par le C. P. D. R. L.

MOTIFS Nombre : 3.470	HOMMES 1983 soit 57 %	FEMMES 1487 soit 43 %
Obésité	44,8 %	61,8 %
Glycosurie	51,4 %	14,8 %
Antécédents héréditaires	44,9 %	53,6 %
Antécédents divers	13,2 %	19,5 %

3 Conclusions peuvent être tirées :

— Le pourcentage élevé relevé au niveau de l'obésité et des antécédents divers (obstétricaux) chez la femme, est dû au fait que nous avons retrouvé une clientèle féminine très importante dans l'étude des courbes plates : or, obésité et antécédents obstétricaux sont deux motifs de consultation prioritaire pour la femme.

— La divergence de motivation de consultation entre hommes et femmes se reflète également au niveau des consultants glycosuriques. Courbes plates : 35 % d'Hommes pour 14 % de femmes. Sur l'ensemble de la population C.P.D.R.L. il y a 51 % d'hommes pour 15 % de femmes. La glycosurie ne correspond pas à un motif prioritaire de consultation par rapport à la fréquence relevée au C. P. D. R. L. au niveau des courbes plates.

— Enfin, l'hérédité joue un rôle important : Dans les courbes plates le facteur génétique amène 13 % d'hommes et 10 % de femmes supplémentaires à consulter (toujours par rapport à la population du C. P. D. R. L.).

★

VI. – ETUDE DES GLYCEMIES.

Le point relevé représente celui de la glycémie maxima au cours de l'épreuve.

Nombre :	HOMMES	FEMMES
	109	157
30'	66 soit 60,5 %	87 soit 55,4 %
60'	28 soit 25,6 %	37 soit 22,9 %
120' - 180'	8 soit 7,3 %	17 soit 10,8 %
biphasique	2 soit 1,8 %	5 soit 3,8 %
Flèche à 0	5 soit 4,6 %	5 soit 3,1 %

1^o) Au niveau des classes 30' et 60', nous n'avons pas relevé de différences significatives entre hommes et femmes. Les autres classes comportent un effectif trop réduit pour être interprétables.

Regroupant les pourcentages des deux sexes pour ces deux classes, nous avons comparé la fréquence d'apparition du pic maxima de glycémie avec celle relevée dans les populations par DESESSARD (20).

- D. P. B. N. = Diabètes potentiels biologiquement normaux,
- O. B. N. = Obèses biologiquement normaux,

	Courbes plates	D. P. B. N.	O. B. N.	Glycosurique	Diabète latent
30'	57,5 %	55 %	61 %	62 %	28 %
60'	24 %	30 %	28 %	23 %	61 %

La fréquence d'apparition du pic maxima dans les courbes plates se rapproche donc davantage des classes "normales" (courbes issues des diabètes potentiels ou de glycosurie) que des classes "pathologiques" (diabète latent, à fortiori diabètes vrais).

2^o) Sur le plan dynamique, il eut été intéressant de noter l'association d'une hypoglycémie à jeûn ou sous stimulus glucosé avec une courbe plate.

L'association des deux phénomènes a en effet été évoqué et dans la Thèse de D. DARNAUD (19), "présidée" par le Professeur DENARD, à propos des sujets spasmophiles. (voir plus loin).

VII. – ETUDE DES INSULINEMIES.

Nous avons relevé le pic maxima de l'insulinémie au cours de l'épreuve d' H. G. P. O.

Nombre :	HOMMES	FEMMES
	109	157
30'	48 soit 44 %	73 soit 46,5 %
60'	45 soit 41,2 %	53 soit 33,7 %
120'	11 soit 10 %	15 soit 9,5 %
180'	2	4
Biphasique	1	6
plate	2	4

1^o) Nous avons regroupé hommes et femmes et nous avons comparé les pourcentages obtenus avec les classes définies par DESESSARD, en différenciant cette fois obèses biologiquement normaux (O. B. N.) et obèses hyperinsuliniques.

	Courbes plates	D. P. B. N.	O. B. N.	Obèses hyperinsuliniques	Diabète latent
30'	45 %	33 %	37 %	45 %	14 %
60'	36 %	46 %	39 %	38 %	36 %
120'	10 %	7 %	9 %	3 %	25 %

La fréquence d'apparition du pic maxima d'insulinémie se rapproche également des classes dites "normales", avec toutefois une analogie par rapport aux obèses hyperinsuliniques.

2^o) Nous avons voulu développer le problème de la réponse insulinique, car de nombreux auteurs ont émis l'hypothèse d'un hyperinsulinisme à l'origine de la courbe plate.

Mais, comme nous l'avons évoqué dans la première partie, nous nous sommes heurtés au problème des normales.

— les normales ont évolué dans le temps (tableau n^o 2 page 26) avec une même technique et parfois dans un même laboratoire.

— les valeurs retrouvées dans la littérature sont des moyennes, et nos valeurs sont des maximales.

En conséquence, nous avons été amené à comparer des insulinémies moyennes (définies dans chaque classe 30' - 60' et 120' pour chaque sexe) à des valeurs normales très larges, critiquables sur le plan statistique, mais adaptées aux réalités physiologiques. Les valeurs de référence que nous avons retenues sont :

N = 30 à 100 microunités par ml au temps 30' et au temps 60' après absorption de 50 g. de glucose. (Méthode de HALES et RANDLE)

- Afin de représenter l'hétérogénéité des réponses insuliniques, nous avons dressé deux histogrammes des insulinémies aux temps 30' et 60' pour hommes et femmes,
- Histogramme des valeurs normales ainsi défini = 7 classes regroupant les réponses de 30 à 40, 40 à 50 . . . jusqu'à 90 à 100 microunités par ml.
 - Histogramme de l'ensemble des valeurs obtenues dans la classe correspondante avec 3 zones = valeurs normales, hypo (inférieures à 30 microunités) et hyperinsuliniques (supérieures à 100 microunités).

Répartition des Insulinémies
chez les sujets féminins à H.C.P.O. plates

FEMMES 30' : Tableau n° 15 p. 68

Effectif = 73
Moyenne générale = 73,9 microunités/ml - min : 18 - max : 426
Ecart - type = 8,59

Insulinémies	< N	Normales : N	> N
Nombre	11	52	10
%	15 %	71,3 %	13,7 %

FEMMES 60' : Tableau n° 16 p. 69

Effectif = 53
Moyenne générale = 56,8 microunités/ml - min : 22 - max : 198
Ecart - type = 4,70

Insulinémies	< N	Normales : N	> N
Nombre	11	36	6
%	20,7 %	68 %	11,3 %

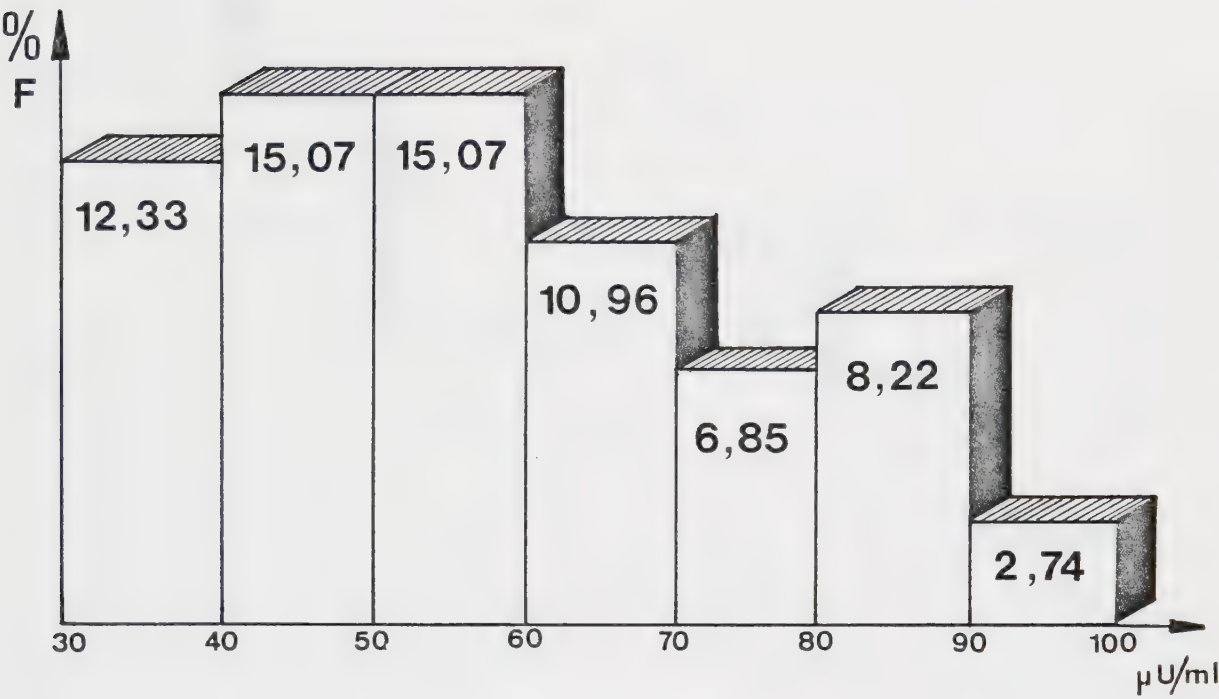
FEMMES 120' :

Effectif = 15
Moyenne générale = 60,2 microunités/ml - min : 20 - max : 155
Ecart - type = 8,77

Insulinémies	< N	Normales : N	> N
Nombre	4	10	1
%	26,6 %	66,6 %	6,7 %

FEMMES Temps 30'

Histogramme des valeurs normales



Histogramme de l'ensemble des valeurs

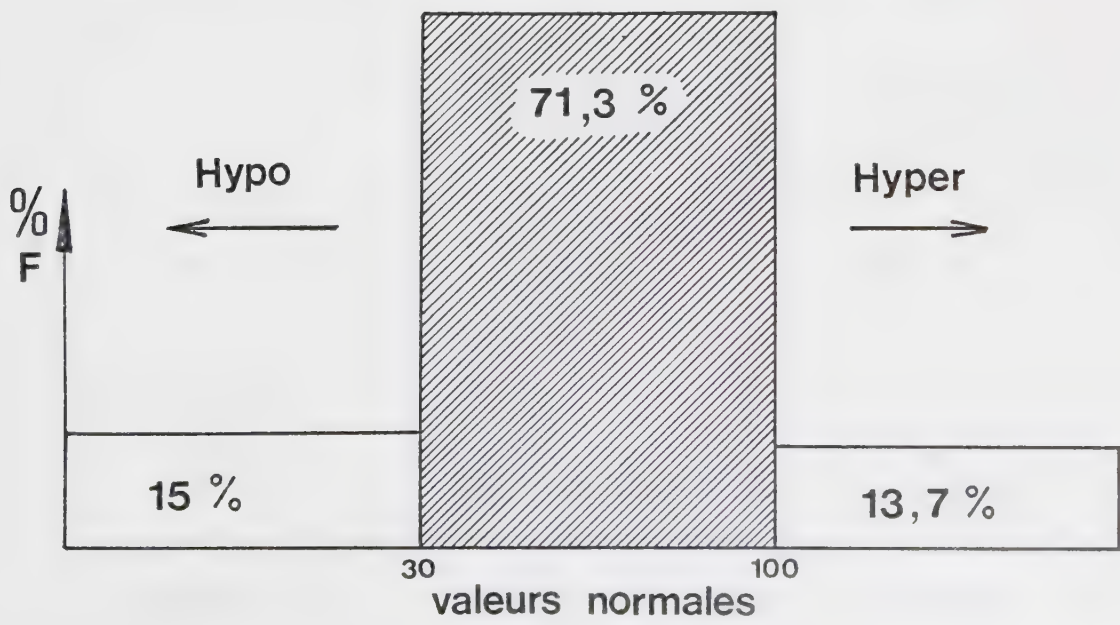
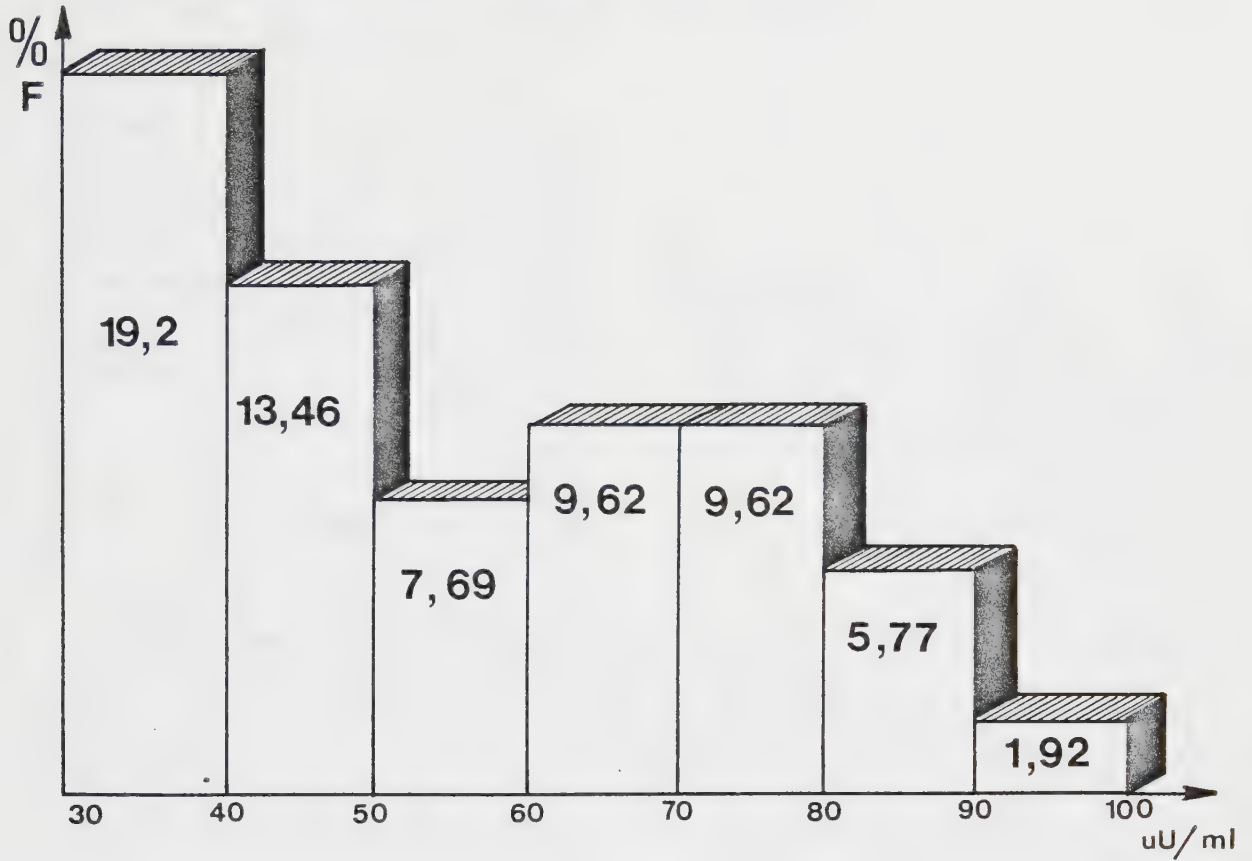


TABLEAU N° 15

FEMMES Temps 60'

Histogramme des valeurs normales



Histogramme de l'ensemble des valeurs

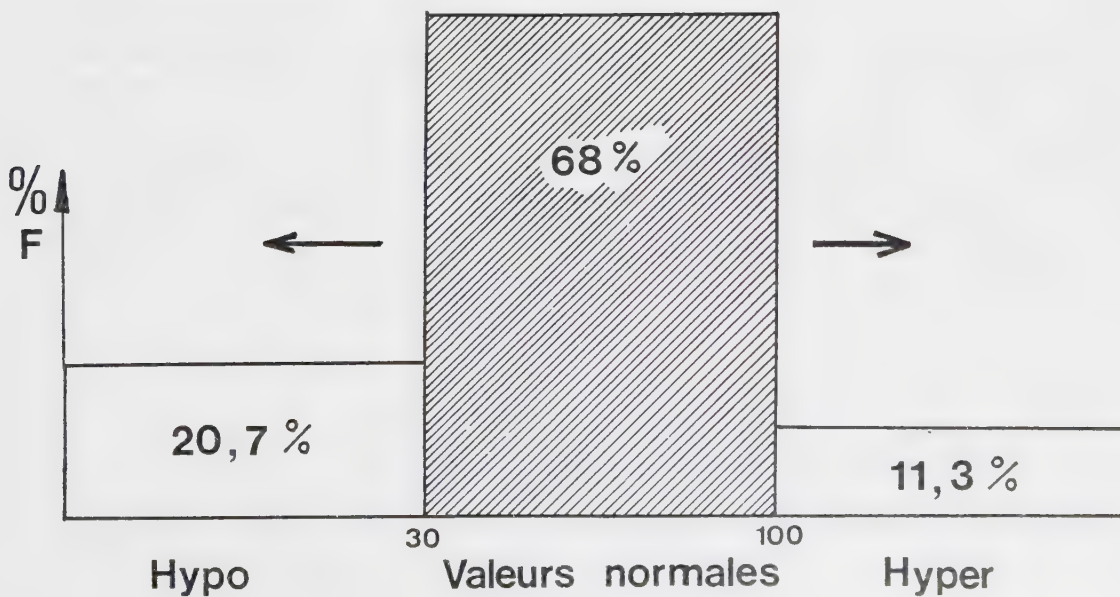


TABLEAU N° 16

Répartition des Insulinémies
chez les sujets masculins à H.C.P.O. plate.

HOMMES 30' : Tableau n° 17 p. 71

Effectif = 48
Moyenne générale = 62,5 microunités/ml - min : 13 - max : 183
Ecart - type = 6,13

Insulinémies	< N	Normales : N	> N
Nombre	10	30	8
%	20,8 %	62,5 %	16,6 %

HOMMES 60' : Tableau n° 18 p. 72

Effectif = 45
Moyenne générale = 60,2 microunités/ml - min : 18 - max : 254
Ecart - type = 7,00

Insulinémies	< N	Normales : N	> N
Nombre	13	25	7
%	28,8 %	55,5 %	15,5 %

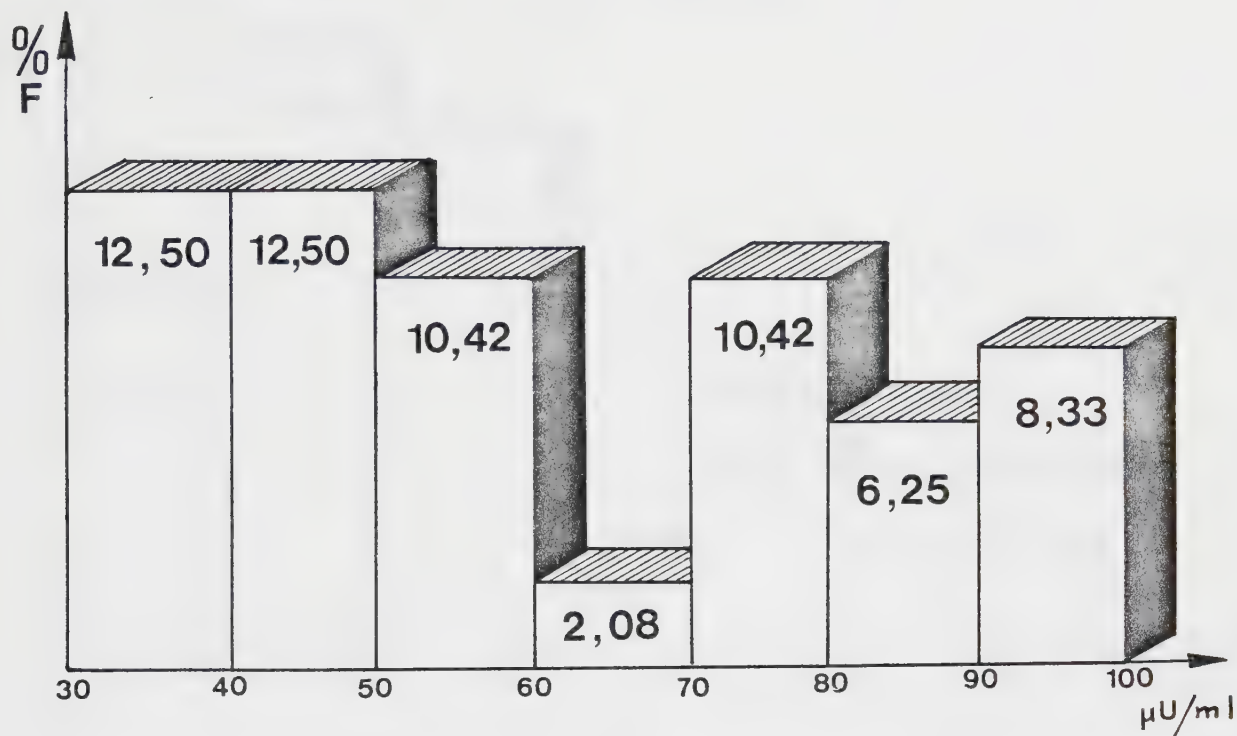
HOMMES 120'

Effectif = 11
Moyenne générale = 70,45 microunités/ml - min : 22 - max : 125
Ecart - type = 9,14

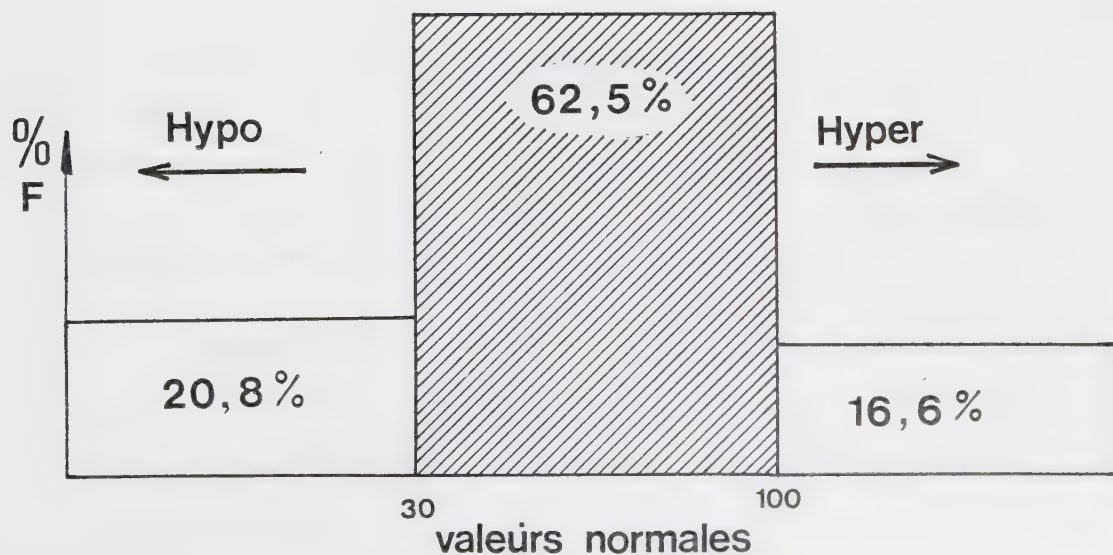
Insulinémies	< N	Normales : N	> N
Nombre	1	8	2
%	9 %	72,7 %	18,2 %

HOMMES Temps 30'

Histogramme des valeurs normales



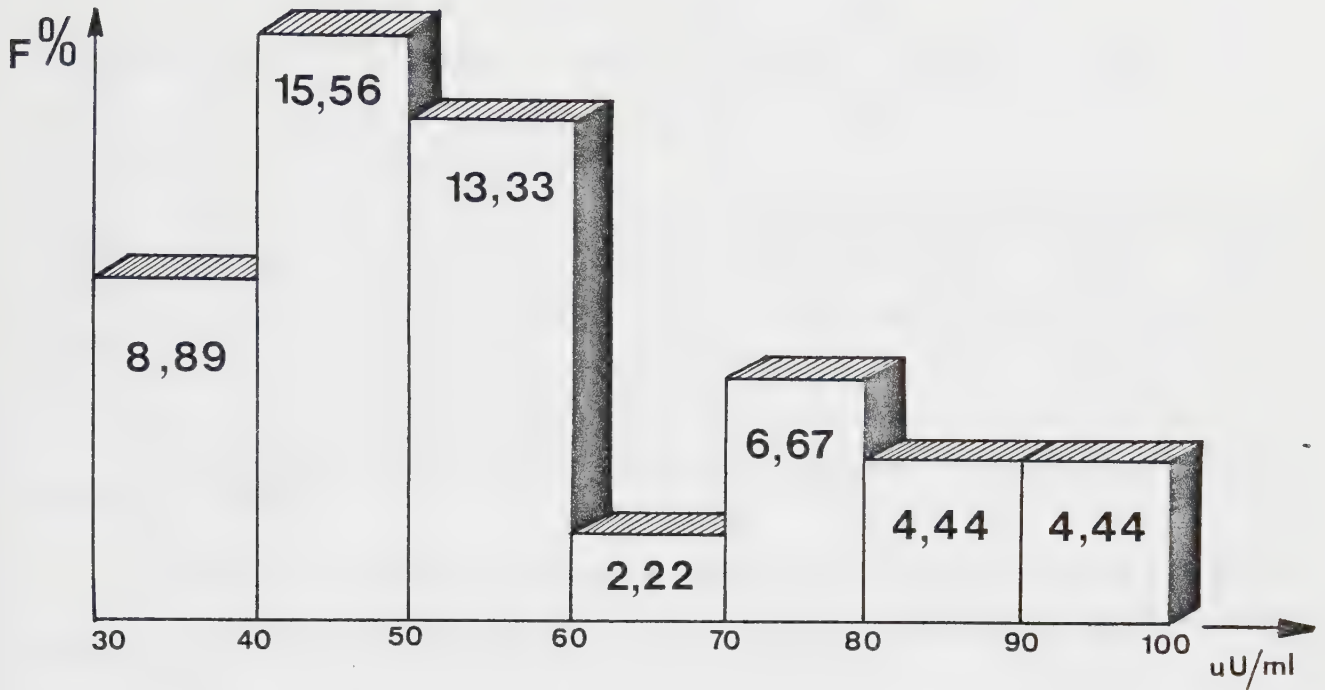
Histogramme de l'ensemble des valeurs



TABEAU N° 17

HOMMES Temps 60'

Histogramme des valeurs normales



Histogramme de l'ensemble des valeurs

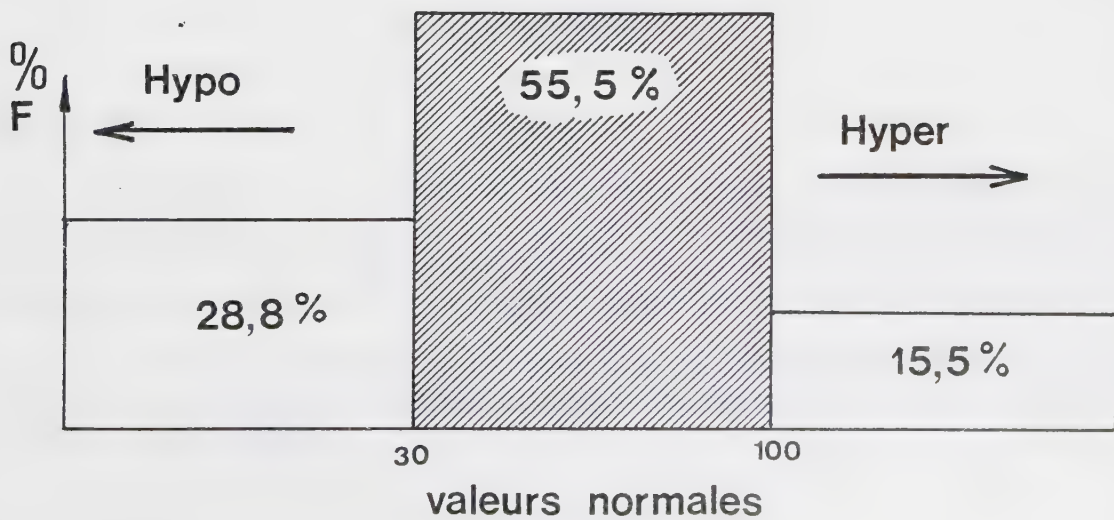


TABLEAU N° 18

TABLEAU RECAPITULATIF DES REPONSES INSULINIQUES

Temps	30'	60'	120'	30'	60'	120'
moyenne insulinique μ U/ml	62,5	60,2	70,4	73,9	56,8	60,2
réponses faibles	21 %	29 %	9 %	15 %	21 %	27 %
réponses normales	62 %	56 %	73 %	71 %	68 %	66 %
réponses fortes	17 %	15 %	18 %	14 %	11 %	7 %

Ce tableau récapitulatif des dosages insuliniques montre une fois de plus l'hétérogénéité des réponses individuelles.

1^o) Dans les conditions de techniques et dans l'intervalle des valeurs définies ci-dessus :

En ne tenant compte que des valeurs à 30' et 60' (82 % des réponses) classés où les effectifs sont suffisants, sous H. G. P. O. et dans les courbes plates :

- 64 % des sujets répondent normalement
- 14 % des sujets présentent un hyperinsulinisme.
- 22 % des sujets présentent un hypoinsulinisme.

2^o) Si l'on compare les résultats des moyennes obtenues aux temps 30', 60' et 120', aux valeurs obtenues chez les sujets normaux (voir tableau 2, page.26).

- Temps 30' réponse normale,
- Temps 60' réponse sub-normale,
- Temps 120' réponse perturbée quantitativement.

CONCLUSION. :

Dans l'ensemble, nous observons une réponse normale de l'insulinémie réactionnelle, ce qui laisse supposer que le glucose est bien absorbé, et entraîne par conséquent une élévation de la sécrétion insulinique. Dans 7 cas seulement (2,6 % du total), nous avons observé une réponse insulinique plate (< 10 μ U/ml), correspondant probablement à une non absorption du glucose.

Comme dans les réponses glycémiques, il existe une grande variabilité dans les dosages d'insuline. L'hyperinsulinisme quantitatif ne saurait être incriminé que dans un faible pourcentage (14 %) des courbes amorties

VIII. – RELATIONS DES COURBES PLATES AVEC LES DIAGNOSTICS DES DOSSIERS.

En respectant les critères définis dans la première partie (PLAUCHU).

L'analyse suivante a porté sur 266 dossiers, 250 ont été classés, et 16 cas isolés pour des raisons numériques ou techniques. Ces derniers concernent :

- 1 diabète I]
- 1 diabète intermédiaire] 2,2 % de la population totale
- 4 diabètes latents]
- 1 hypoglycémie post stimulative tardive] cas isolés
- 1 hyperinsulinémie sans obésité]
- 8 dossiers incomplets (pas d'insuline) ou inclassables (en attente).

Les 250 observations se répartissent ainsi du point de vue diagnostic :

DIAGNOSTICS	HOMMES 103	FEMMES 147
Sujets normaux (hérédité unilatérale)	36 soit 34,9 %	21 soit 14,2 %
Diabètes potentiels (hérédité bilatérale)	11 soit 10,6 %	16 soit 10,8 %
Obèses normo- insuliniques	24 soit 23,3 %	90 soit 61,2 %
Obèses hyper-insuliniques	7 soit 6,8 %	13 soit 8,8 %
Sujets glycosuriques	25 soit 24,2 %	7 soit 4,7 %

Regroupant les populations par souci de clarté, nous pouvons envisager 3 classes sur le plan diagnostic :

	H	F
1 - Sujets avec un ou plusieurs antécédents héréditaires (sujets normaux + diabètes potentiels).	45 %	25 %
2 - Sujets obèses.	30 %	70 %
3 - Sujets "glycosuriques" selon définition de SILICI	25 %	5 %

Nous pouvons comparer les pourcentages avec ceux relevés par PLAUCHU et BUSSY dans le bilan d'activités du Centre (fin 1976) portant sur la même période :

Sujets normaux : 14 %	Diabètes rénaux : 7 %
Sujets obèses : 31 %	Diabètes vrais : 43 %
(biologiquement normaux ou hyperinsuliniques).	

De la comparaison entre ces deux populations (courbes plates et courbes globales du C. P. D. R. L.) nous pouvons déduire :

1^o) Les individus normaux cliniquement et biologiquement forment 1/4 (femmes) à 1/2 (hommes) des pourcentages des courbes plates, 14 % seulement de la population totale du C. P. D. R. L.

2^o) Les femmes obèses représentent un contingent important des courbes plates : 70 % des femmes présentant ce type de courbe sont obèses, alors que l'obésité ne représente que 30 % de la clientèle au C. P. D. R. L.

Quant aux hommes présentant des courbes plates, 30 % seulement sont obèses.

3^o) Les sujets glycosuriques ne peuvent être assimilés aux diabètes rénaux convenablement définis : ils n'ont pu être explorés de façon systématique par la biopsie de peau ou le test de CONN : bien que ces examens aient été conseillés, les malades les ont parfois refusés ou retardés.

On compte environ 13 % de ces sujets "glycosuriques" parmi les courbes plates, contre un pourcentage moyen de 7 % de glycosuriques parmi la population suivie au C. P. D. R. L.



IX. – PROTOCOLE D'ETUDE ET METHODES DE TRAVAIL D'AVENIR.

Les insulinémies n'ayant pas apporté une explication satisfaisante au problème des courbes plates, si ce n'est dans des cas isolés, nous pensons que dans un premier temps il faut refaire l'épreuve afin d'éliminer les causes d'erreur grossières, et il faut le faire avec un esprit critique et orienté, en s'aidant éventuellement des tests complémentaires adaptés.

1^o) Deuxième épreuve d' H. G. P. O.

La fréquence constante et ubiquitaire de ce mode de réponse interdit de classer définitivement les courbes plates au chapitre des erreurs de technique.

Dans le cadre du dépistage orienté et de la recherche, le C. P. D. R. L. a reconvoqué un certain nombre de patients pour une nouvelle épreuve. Très peu y ont répondu, cette courbe étant interprétée comme physiologique par les praticiens.

Deux motifs de consultation se dégagent de ces épreuves renouvelées,

– Chez les hommes (5 cas)

Il s'agissait de jeunes gens venus pour glycosurie. L'augmentation de taille et de poids sur quelques mois ou quelques années avait normalisé la courbe. L'insuline avait soit augmenté soit diminué par rapport à la première épreuve.

– Chez les femmes (6 cas)

Il s'agissait de femmes obèses, revenues consulter à l'occasion d'une grossesse : plusieurs H. G. P. sont alors notées, avec alternance des courbes plates ou normales sur le plan glycémique, et des insulinémies extrêmement variables.

Ces cas représentent un effectif beaucoup trop restreint, pour permettre des conclusions générales. Ils montrent bien cependant la nécessité de refaire cette épreuve dans des conditions impeccables, et de tenir compte de dispositions spéciales pour les courbes plates.

– Interrogatoire minutieux.

Clinique : troubles gastro-intestinaux, hépatiques, endocriniens ? Poids : obésité en pourcentage par rapport à la normale.

Médicaments (caféïnes — I. M. A. O. augmentent la tolérance hydrocarbonée).

– Régime trois jours avant l'épreuve.

Cet apport de 300 g d'hydrates de carbone doit être soigneusement expliqué au patient, tout état de jeûn plus ou moins latent pouvant entraîner une captation du glucose sous H. G. P. O. (FOSSATI). Le jeûne devra pas excéder 12 h. le jour de l'épreuve.

– Dynamique de la courbe.

Un prélèvement supplémentaire sera effectué à 15 minutes afin de détecter un éventuel pic précoce (MIROUZE — FOSSATI) ou une courbe de type "lag-storage" (FREYCHET).

Une surveillance de l'hypoglycémie secondaire, reflétant un trouble de la sécrétion d'insuline sera instaurée (BOUR).

Une surveillance des malades présentant l'association glycémique à jeûn basse + courbe plate + hypoglycémie réactionnelle, caractéristiques selon DENARD d'états spasmophiles souvent retrouvés chez les sujets jeunes sera éventuellement entrepris. (voir plus loin).

2^o) Dosages complémentaires.

L'insuline est classiquement demandée mais elle devrait être complétée dans l'avenir par des dosages d'autres hormones intervenant dans la régulation glycémique : **glucagon, hormone de croissance**. Nous avons vu en effet que le rôle de ces facteurs était prépondérant dans la seconde partie de la courbe : leur persistance dans la portion ascendante, ou leur remontée brutale pourrait amener des directives d'étude physiologique intéressantes dans l'avenir.

En ce qui concerne les facteurs hyperglycémisants intestinaux : entéroglucagon, sécrétine, pancréatozymbine, dont l'effet sur la sécrétion d'insuline a été démontré (MICHEL 44) il peut être intéressant de les court-circuiter, et de faire une **H. G. P. intra-veineuse** (28).

Dans cette épreuve le temps digestif est supprimé, et on peut observer rapidement le comportement du glucose extra-cellulaire par des prélèvements intermittents ou par une méthode d'enregistrement continu (45). L'insuline, beaucoup moins stimulée ne dépend plus que de la stimulation pancréatique, directe des cellules Bêta langheransiennes par le glucose. Si cette épreuve est normale, il s'agit probablement d'un trouble d'absorption intestinale pour les hexoses.

Certains auteurs (CHIMENE) réclament également un **test de CONN**, c'est-à-dire une sensibilisation de l'épreuve par la cortisone, pour ces types de courbe. Ce test est actuellement demandé dans le cadre du diagnostic différentiel du Diabète Rénal parmi les glycosuries. Souvent conseillé au niveau de la consultation, ce test est mal accepté par le patient en raison des exigences hospitalières qu'il impose dans cette étude. Sur 54 tests réalisés dans 270 dossiers, 6 furent reconnus positifs selon les critères de FAJANS et CONN définis précédemment et correspondent du reste aux 6 diabètes recueillis dans cette étude. 48 tests furent négatifs, toujours d'après les critères de FAJANS et CONN.

X. – EXPOSE, CRITIQUE DES DIFFERENTES HYPOTHESES RELEVES DANS LA LITTERATURE.

Après avoir passé en revue les quelques hypothèses rencontrées dans la littérature à propos des courbes plates, nous les comparerons aux modestes conclusions de notre travail.

1^o) De nombreux auteurs ont insisté avec raison sur la **variabilité des courbes** en général. (28 - 26 - 64).

Cela peut expliquer l'inconstance des courbes plates (ROSSELIN) dont la faible amplitude n'est pas retrouvée lors d'un deuxième examen.

Cela indique que l'homéostasie glucidique est un constant équilibre, ou déséquilibre entre les facteurs multiples et que l'épreuve d' H. G. P. O. est beaucoup plus complexe qu'il n'y paraît.

Cela implique aussi de ne pas considérer ce tracé comme pathologique, tant que des études longitudinales importantes n'auront pas démontré l'incidence de cette courbe plate dans l'avenir du patient.

2^o) Association Diabète Rénal et Courbe plate.

DEROT et RATHERY, PLAUCHU (54), avaient envisagé un aplatissement de cette courbe, conséquence d'une fuite rénale chez les glycosuriques. LESTRADET pensait à un trouble commun de réabsorption des glucides au niveau du tube intestinal et du tube proximal rénal.

Sur le plan statistique, Diabètes rénaux et courbes plates sont en effet retrouvés chez les sujets jeunes.

Nous n'avons pas retrouvé des courbes plates plus fréquemment chez les glycosuriques au niveau des motifs de consultation en Italie. Nous n'avons jamais observé de glycosurie au cours de l'épreuve d' H. G. P. O. des courbes plates. Par contre, 13 % des glycosuries présentant 1 courbe plate sont classées "Diabète Rénal" contre 7 % au C. P. D.

3^o) Association courbes plates et sujets spasmophiles.

"Les courbes plates se caractérisent par une flèche d' H. G. P. O. inhabituellement basse, apparaissant entre 30' et 1 heure, et habituellement suivie d'un effet Staub Traugott prolongé et profond" (DARNAUD 1973 - 19).

KLOTZ et GIRAUDON (37) notent l'association hypoglycémie fonctionnelle et spasmodophilie chronique constitutionnelle, à propos de la fréquence des courbes d' H. G. P. O. aplaties au cours de la tétanie latente. Nous n'avons personnellement jamais relevé une telle association parmi nos patients.

Cependant le calcium étant nécessaire à l'absorption intestinale du glucose, ainsi qu'à la sécrétion d'insuline (4), les sujets jeunes présentant des dystonies neurovégétatives pourraient être justiciables d'un examen clinique orienté (signes de CHVOSTEK, de TROUSSEAU) ainsi que d'un électromyogramme.

4^o) Causes organiques ou endocrinopathies.

– Causes organiques :

- non absorption des hexoses sur le plan intestinal (59). Le glucose est un hexose à transfert actif, et sa non-absorption entraîne une diarrhée acide qui peut être accompagnée d'une

courbe plate. Dans ces conditions, il s'agit d'une intolérance par déficit enzymatique. Les biopsies intestinales ouvriront peut-être une voie de recherche intéressante.

- la vidange gastrique influe sur la rapidité d'absorption du glucose : il a été démontré que cette vidange était accélérée chez les femmes au moment du cycle menstruel. L'épreuve ne devra pas être réalisée à cette période.

— Maladies endocriniennes (26) :

Une augmentation de la tolérance hydrocarbonée se retrouve dans l'hypothyroïdie, (par diminution de l'absorption intestinale) dans l'hypopituitarisme, dans l'insuffisance surrénale. Une tumeur hypoglycémique pancréatique ou extra-pancréatique peut associer une courbe plate avec une hypoglycémie à jeûn.

5^o) Hyperinsulinisme.

Une réponse pancréatique exagérée a été souvent évoquée dans la littérature pour expliquer le déroulement physiologique de ces courbes plates. Il pourrait y avoir :

- hypersécrétion quantitative et prolongée (DEROT et ROSSELIN — 64),
- hypersensibilité tissulaire à l'insuline (LUBETZKI).

Nous avons vu que la première hypothèse ne résistait pas aux enquêtes statistiques, et que les réponses insuliniques étaient hétérogènes et variables dans le temps.

Dans les zones d'hyperinsulinisme relevées par notre travail, (moyennes supérieures aux valeurs critiques pour les pics à 30', 60' ou 120') on ne sait si l'hyperinsulinisme vrai ou retardé est la cause de la courbe plate ou la conséquence d'une obésité associée.

Dans les autres cas, on observe des réponses normales ou même des valeurs inférieures à celles attendues.

En fait, aucune hypothèse n'est satisfaisante sur un plan général, chacune pouvant servir un cas particulier. Nous nous garderons bien de conclure sur la ou les causes responsables des courbes plates. Le travail a montré la complexité des phénomènes entrant en jeu dans une épreuve d' H. G. P. O.

CONCLUSIONS



Ce travail statistique a été réalisé dans un Centre de Dépistage orienté de la Région Lyonnaise (C. P. D. R. L.), à propos des courbes plates relevées au cours de l'épreuve dynamique d'hyperglycémie provoquée par voie orale.

1^o) Dans un premier temps, nous avons repris le protocole technique classique, base de l'exploration fonctionnelle du métabolisme des hydrates de carbone.

Nous avons voulu dégager la nécessité d'une standardisation au niveau de la dose de charge, des prélèvements, des critères d'interprétation.

D'autres paramètres peuvent être dosés au cours de cette épreuve ; les dosages d'insuline sont devenus classiques depuis les années 1960, ceux du glucagon et de la somathormone sont encore du domaine de la recherche. Tous ces dosages gagneraient en efficacité si leurs techniques étaient mieux codifiées.

L'épreuve d' H. G. P. O., éventuellement sensibilisée par la Cortisone (Test de CONN) nous permet d'abord d'affirmer ou non un diabète, enfin de classer les états diabétiques.

Par rapport aux tracés normaux ou pathologiques ainsi définis, la courbe plate représente un aspect particulier de cette réponse au stimulus glucose.

2^o) Cinq facteurs se dégagent de cette étude statistique portant sur 295 courbes plates :

a) **Fréquence** : 295 courbes plates sur 3.500 dossiers (1969-1976), soit 8,4 % d'une population orientée.

b) **Sexe** : nette prédominance féminine : les pourcentages relevés par rapport au nombre total des consultants en font état :

- 118 hommes soit 5,9 % des consultants hommes,
- 177 femmes soit 11,8 % des consultants femmes,

c) **Age** : des chiffres significatifs sont relevés au niveau de la jeunesse des sujets :

- 72 % entre 10 ans et 30 ans,
- 85 % entre 10 ans et 40 ans.

d) **Variabilité** : Le phénomène ne se reproduit pas nécessairement pour un individu donné dans un autre temps, quelque soit l'intervalle envisagé (mois, année).

e) **Insulinémie** : Le facteur est très inconstant. Ses variations sont peu significatives au niveau de la courbe plate, davantage au niveau de l'obésité.

● 7 femmes sur 10 présentant des courbes plates sont classées obèses normo- ou hyperinsuliniques.

- Une majorité de sujets présentent un pic d'insuline à 30' ou 60' et pour les valeurs critiques retenues (30 à 100 microunités/ml) 64 % répondent normalement, 22 % ont des valeurs inférieures et 14 % seulement présentent un hyperinsulinisme.

L'insuline ne peut donc être retenue comme facteur primaire responsable des courbes plates.

La voie demeure ouverte aux physiologistes et aux diabétologues pour nous aider à comprendre les mécanismes physio-pathologiques de ces réponses faibles à une absorption de glucose per os.

Le Président de la Thèse

Professeur M. PLAUCHU

Vu et Permis d'Imprimer

LYON, le 15 Avril 1977

Vu, le Directeur de l'U. E. R.
des Sciences Pharmaceutiques,

CH.A. BIZOLLON

Le Président de l'Université
Claude-Bernard,

D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

★

- 1 - ALCALAY D., LABRAM C., DESCHAMPS I., LESTRADET H.
L'importance de l'horaire de l'épreuve pour l'interprétation d'une courbe d'hyperglycémie provoquée.
Le Diabète, 1971, 1, 27-30.
- 2 - ALCALAY D., LABRAM C., DESCHAMPS I., LESTRADET H.
Influence du volume absorbé sur les résultats de l'hyperglycémie provoquée par voie orale chez des sujets âgés normoglycémiques.
Le Diabète, 1971, 19, 24-26.
- 3 - American Diab. Assoc.
Standardisation on the oral glucose tolerance test
Diabète, 1969, 18, 2991.
- 4 - ARTHUR CHARLES, JANVARY LAWECKI, RAYMOND PICTET and GEROLD M. GRODSKY.
Insulin secretion.
Interrelationships of glucose, cyclic adenosine 3' 5' monophosphate, and calcium.
J. Biol. Chem. 1975, 250, 6134-6140.
- 5 - AULAGNER G., PAFFOY J.C., GLEIZE J., PLAUCHU M.,
Valeur sémiologique du dosage des lipides totaux, cholestérol et triglycérides dans le diabète.
Lyon Médical, 1973, 230, 25-36.
- 6 - AZERAD E. et DUPREY J.
Etude des tests de tolérance au glucose par la méthode d'enregistrement continu.
Path. biol. 1967, 15, 485-506.
- 7 - BAUDOIN A.
Etude sur quelques glycémies ; la glycémie expérimentale.
Thèse Méd. Paris, 1908-1909, n° 116, 116 p.
- 8 - BEGUE J.Y.
Hyperglycémie provoquée par voie orale chez l'obèse.
Recueil et analyses statistiques de 496 dossiers.
Thèse Méd. Nancy 1975.

- 9 - CAMERINI DAVALOS R.A.
Prévention of Diabètes Mellitus
Med. Clin. of N. Amer. 1965, 49, 865-879
- 10 - CAMERINI DAVALOS R.A.
Le prédiabète, définition, aspects biochimiques et histologiques.
Revue de Médecine, 1970, n° 14, 803-810.
- 11 - CAQUET R.
Epreuve d'hyperglycémie et d'hypoglycémie.
Problèmes actuels de biochimie appliquée
in biologie du diabète, Masson Ed. Paris 1974, 7, 95-117
- 12 - CARROL K.F. et NESTEL P.J.
Diurnal variations in glucose tolerance and insulino-secretion in man
Diabètes, 1973, 22, 333.
- 13 - CHIMENES H.
Du dépistage au traitement du diabète.
Documentation des laboratoires SERVIER. 1973
- 14 - CHIMENES H.
Le diabète du vieillard : physiologie ou pathologie.
Presse Med. 1967, 75, 1490.
- 15 - CHIMENES H., DELORME M.L., CHEVALIER R.J., VALLIN J.
Les troubles glycorégulateurs des gastrectomies. Etude clinique et biologique.
Journées Ann. Diabétol. Hôtel Dieu, 1968, 339-346. Masson Edit. Paris
- 16 - CHIMENES H. et Coll.
Contraception orale et troubles du métabolisme glucidique.
Journées Ann. Diabétol. Hôtel Dieu, 1973, 105-115. Flammarion Ed.
- 17 - CONN J.W., FAJANS S. et Coll.
The prediabetic state in man, definition, interpretation and implication.
Diabetes, 1958, 7, 347.
- 18 - CODACCIONI J.L., RUF H. et BROCHERY P.
Prediabète et grossesse.
Marseille Médical 1969, 106, 795-803.
- 19 - DARNAUD D.
Etude critique de l'hyperglycémie provoquée par voie orale selon la méthode de l'Américain Diabètes Association.
Thèse Méd. Avril, Toulouse. 1972.

- 20 - **DESESSARD D.**
Etude des mille premiers bilans de dépistage du Diabète.
Thèse Méd. Lyon 1974, n° 313, 124 p.
- 21 - **DEUIL R. et LETAILLEUR M.**
Le dépistage du diabète latent de l'adulte.
Cah. Coll. Med. 1968, 9, 331-337.
- 22 - **FAJANS S. S. et CONN J.**
Prediabetes, subclinical diabetes and latent clinical diabetes :
Interpretation, diagnosis, and treatment.
In on the nature and treatment of diabetes.
I volume, International Diabetes Federation Fifth
Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1965, 641-656.
- 23 - **FITZERALD M.G. et KEEN H.**
Diagnosis classification of diabetes
Lancet, 1964, I, 1325.
- 24 - **FRANCHIMONT P. et BURGER H.**
Mécanisme d'adaptation de la sécrétion de l'hormone de croissance aux contrôles
de la glycorégulation.
In hormones et régulations métaboliques.
XII eme réunion des endocrinologistes de langues françaises,
Masson Ed., Paris, 1973, 183-190.
- 25 - **FREYCHET P., ROSSELIN G.**
Interactions de l'insulines et du glucagon avec leurs récepteurs au niveau des hépatocytes
isolés.
In hormones et régulations métaboliques.
XII eme réunion des endocrinologistes de langue française,
Masson, Ed. Paris 1973, 199-208.
- 26 - **FREYCHET P.**
Hyperglycémie par voie orale. Variations de la glycémie.
Rev. du Prat., 1968, 28, 3973-3986.
- 27 - **FREYCHET et TCHOBROUTSKY G.**
L'hyperglycémie provoquée par voie digestive. Variations de la glycémie.
Techniques utilisées. Résultats dans diverses conditions cliniques.
Journées Ann. Diabétol. Hôtel Dieu, 249-271.
Flammarion Ed., Paris, 1968.
- 28 - **FRUTEAU DE LACLOS CH.**
Le test d'hyperglycémie provoquée. Méthode de réalisation. Analyse critique.
Valeur pour la détection précoce du diabète.
Le Diabète, 1969, 17, 219-227

29 - GAY G.

Hyperglycémie provoquée par voie orale. Variation des glycémies, lipacidémies et insulínémies chez l'adulte sain de 20 à 60 ans (femme enceinte exclue).
Thèse Méd. Nancy 1974.

30 - GUY-GRAND B., BOUR H.

Variations des acides gras libres plasmatiques au cours des hyperglycémies provoquées par voie orale.
Journées Ann. Diabétol. Hôtel-Dieu, 319-329.
Flammarion Edit. Paris. 1968.

31 - HALES C.N., RANDLE P.J.

Immunoassay of insulin with insulin antibody preprecipitate.
Biochem. J., 1963, 88, 137-146.

32 - JACQUET A.C.

L'étude en microscopie optique des capillaires cutanés : moyen d'exploration et de dépistage du diabète sucré ? A propos de 1500 observations.
Thèse Méd. Lyon 1974. 73 p.

33 - JARRETT R.J., BAKER I.A., KEEN H.

Diurnal variation in oral glucose tolerance : blood sugar and plasma insulin levels, morning, afternoon and evening.
Brit. Med. J., 1972, 1, 199-201.

34 - JARRETT R.J., GRAVER H.J.

Changes in oral glucose tolerance during the menstrual cycle.
Brit. Med. J., 1968, 2, 528-529.

35 - KRESSMANN J.

Les anomalies vasculaires et lipidiques du prédiabète.
Cahiers Méd. Lyonnais, 1975, 1, 730-734

36 - KRESSMANN J.

Les épreuves biologiques et le diagnostic des états diabétiques et prédiabétiques.
Cahiers Méd. Lyonnais, tome II, n° 10, 1976, 2, 655-660

37 - KLOTZ H.P. et GUIRAUDON C.

Sur la fréquence et l'intérêt de l'association hypoglycémie fonctionnelle et spasmophilie chronique constitutionnelle.
Sem. Hop. Paris 1960, n° 50, 2690-2697.

38 - LAWRENCE R.D.

Symptomless glycosuria. Differentiation by sugar tolerance test.
Med. Clin. N. Amer., 1947, 31, 289-297.

- 39 - LEFEBVRE P., LUYCKX A.**
Glucagon et substrats énergétiques.
Journées Ann. Diabétol., Hôtel-Dieu, 1972, 93-107.
Flammarion Edit. Paris. 1972
- 40 - LENG-LEVY J., BLANQUET P., AUBERTIN J., LENG B.**
Insulinémie et diabète. Etude de la réponse insulínique à la stimulation glucosée dans diverses formes cliniques de diabète.
Bordeaux Méd. 1972, 5, 601-626.
- 41 - LUYCKX A.**
Le contrôle de la sécrétion du glucagon.
In hormones et régulations métaboliques.
XIIe réunion des endocrinologistes de langue française,
Masson Ed. Paris 1973, 169-182.
- 42 - MC DONALD G.W., FISCHER F.G., BURNHAM C.**
Reproductibility of the oral glucose tolerance test.
Diabetes, 1965, 14, 473-480.
- 43 - MC DONALD G.W., HOET J.P., BUTTERFIELD W.J.H.**
Le diabète sucré.
Rapport d'un Comité d'experts de l'O.M.S. Séries rapports techniques
n° 310, Genève, 1965.
- 44 - MICHEL E., KAHIL et Coll.**
Effect of Enteric Hormones on Insulin Secretion.
Metabolism, 1970, 19, 50-57.
- 45 - MIROUZE J. et BERNARD R.**
Etude analytique de l' H. G. P. O. et de l' H. G. P. L.S.V. par la méthode de l'enregistrement glycémique continu.
Sem. Hop. Paris, 1967, 43, 2647-2656.
- 46 - MIROUZE J.**
Etude statistique pour dépister un prédiabète ou un diabète sucré latent
Opinions d'un service spécialisé.
Vie Med. 1968, 49, 1335-1360.
- 47 - MIROUZE J., ORSETTI A. et COLLARD F.**
L'apport des dosages radio-immunologiques et l'insuline, du glucagon,
et de l'hormone de croissance dans le diabète sucré.
Problèmes actuels de biochimie appliquée,
in Biologie du Diabète - Masson Ed. Paris 1974, 7, 119-126.

- 48 - **MORNEX R.**
Les épreuves d'hyperglycémies et d'hypoglycémies provoquées,
Cahiers Médicaux Lyonnais, 1961, **37**, 13-21.
- 49 - **MOSENTHAL D.H., BARRY E.**
Criteria for an interpretation of normal glucose tolerance tests.
Ann. Intern. Med., 1950, **33**, 1175-1194.
- 50 - **O'SULLIVAN J.B.**
Age gradient in blood glucose levels,
Diabetes, 1974, **23**, 713.
- 51 - **O'SULLIVAN J.B., MAHAN C.M.**
Evaluation of age adjusted criteria for potential diabetes.
Diabetes 1971, **20**, 811.
- 52 - **O'SULLIVAN**
Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy.
Diabetes, 1964, **13**, 298.
- 53 - **PLAUCHU M., KRESSMANN J., PHILIPPE L.P., GLEIZE J., GUILLOT F.**
Le diabète asymptomatique à propos de 264 observations.
Journal Med. Lyon 1974, **55**, 957-978.
- 54 - **PLAUCHU M., POUSSET G., GLEIZE J., HALLACQ A., CLERGET-GURNAUD J.M.**
Mise au point clinique et biologique du diabète rénal.
71 cas dont 45 avec radio-immunologie de l'insuline.
Lyon Méd. 1972, **227**, 401-411.
- 55 - **PLAUCHU M., GARCIA I., GLEIZE J., GAROUX J., BIZOLLON C.H., MAMALLE N.**
Contribution à l'étude de la variation des AGNE au cours de l'H. G. P. O. chez l'obèse et le diabétique.
Lyon Médical, 1969, **221**, 1193-1218.
- 56 - **PLAUCHU M., BIZOLLON C.H., A. LACHIEZE-REY, MALLURET J., GAROUX J. et GLEIZE J.**
Contribution à l'étude de l'insulinémie dans l'obésité et les différents états diabétiques.
Lyon Médical 1968, **219**, 587-620.
- 57 - **PLAUCHU M., BIZOLLON CH. A. POUSSET G., CHAPUY H., TUAILLON G., AMOURDEDIEU J., GLEIZE J.**
Etude de l'insulinémie sous stimulation glucosée orale à propos de 250 obésités.
Lyon Médical 1969, **221**, 1221-1228.
- 58 - **PLAUCHU M., GLEIZE J., BERGER G., Mme POZET N.**
Le diabète rénal existe-t-il encore ?
Recherche de la microangiopathie cutanée dans 60 observations.
Journées de Diabétologie 1973.

- 59 - RATHERY M., ASSAN R., ROSSELIN G.
Exploration fonctionnelle de la glycorégulation dans le diabète rénal.
Journées de Diabétologie Paris 1968.
- 60 - ROMANI J.D.
Le prédiabète.
Cahiers de Coll. Med. 1967, 8, 41-53.
- 61 - ROMANI J.D.
La microangiopathie diabétique.
Le Diabète, 1972, 20, 3165-3169.
- 62 - ROMANI J.D., KLOTZ H.P., et Coll.
Risques diabétiques, microangiopathie et tolérance glucidique.
Nouv. Presse. Med. 1973, 2, 5., 299-300.
- 63 - ROMANI J.D., KUTTNER H.
L'évolution des conditions de la tolérance glucidique au cours du vieillissement chez le sujet normal.
Diabète, 1969, 17, 145-150.
- 64 - ROSSELIN G. et DEROT M.
Epreuve d'hyperglycémie provoquée per os et Insulinémie
Le Diabète, Tome 18, 1970, 29-34
- 65 - ROSSELIN G.
Dosage de l'insuline, de l'hormone de croissance, et du glucagon plasmatique au cours de la charge en glucose par voie orale en physiologie humaine, dans le diabète, l'obésité, les hypoglycémies et les syndromes hypophysaires.
Revue du Praticien, 1968, 18, 4001-4023.
- 66 - SAUGIER B., GLEIZE J., PLAUCHU M.
Relations entre l'hyperglycémie provoquée l'insulinémie et la triglycéridémie chez l'obèse en fonction de l'âge et de l'excès de poids.
Journal Med. Lyon 1973, 54, 1327-1350
- 67 - SILICI R.
La microangiopathie cutanée dans le diabète rénal.
A propos de 135 cas : 100 avec biopsies de peau, 36 avec T.M.G.
Thèse Méd. Lyon 1973., 128 p.
- 68 - SPELLACY W.N., BUHY W.C., SPELLACY C.E., MOSES L.E., GOLDZIEHER J.W.
Glucose, insulin, and growth hormone studies in long term uses of oral contraceptives.
Amer. J. Obstet. Gynec., 1970, 106, 173-182.

- 69 - TCHOBROUTSKY G.
Hormones et substrats metaboliques dans le diabète sucré.
In hormones et régulations métaboliques.
XIIe réunion des endocrinologistes de langue française,
Masson Ed. Paris 1973, 228-234.
- 70 - TCHOBROUTSKY G. et FREYCHET P.
Définition et Classification Internationales du Diabète sucré.
Vie Méd., 49, 1968, 1293-1299.
- 71 - TUETLEY J.B.
Essai d'analyse des résultats de l'H. G. P. O. couplée à l'insulinémie plasmatique
dans le diabète sucré.
Thèse Méd. Besancon 1974
- 72 - UNGER R.H. et MADISON L.L.
Diagnosis intravenous tolbutamid test.
In Diabetes mellitus. Diagnosis and treatment.
New York American Diabete Assoc. 1964, p 41.
- 73 - VAGUE J.
Données actuelles sur l'insulinémie dans l'obésité.
In problemes actuels d'Endocr. Nutr.
Exp. Scient. Ed Paris 1966, 7, 269-283.
- 74 - VAGUE PH.
Diabète et obésité vus sous l'angle de l'insulinémie.
Symposium "Diabète et statistiques" Megève mars 1969.
Monographie SERVIER 1970.
- 75 - VAGUE-ROBERT D.
Contribution à l'étude de la microangiopathie dans les états prédiabétiques et diabétiques.
Thèse Méd. Marseille 1967.
- 76 - VALLERON A.J. et Coll.
Agreement and Discrepancy in the Evolution of normal and Diabetic oral glucose
tolerance test.
Diabetes 1975, 24, 585-593.
- 77 - WEST K.M., WULFF J.A., REIGEL D.G., FITSGERALD D.T.
Oral carbohydrate tolerance tests.
Arch. Intern. Med. 1964, 113, 641-648.
- 78 - WILKERSON H.G.C.,
Diabetes Mellitus. Diagnosis and treatment
I vol American Diab. Assoc. Inc. New York 1964.

79 - YALOW R.S., BERSON S.A.

Immunoassay of plasma insulin.

Ciba found. Coll. Endocr. Churchill Ed. London 1952, 14, 182-201.

80 - ZAHND G.R.

Actions diabétogènes des salidiurétiques.

In journées Ann. Diabétol. Hôtel Dieu

Flammarion Ed., Paris 1965, 68-76.

*Nous remercions les Laboratoires SERVIER et HOESCHT-BEHRING,
ainsi que Melle WORBE, Professeur à la Faculté des Sciences de LYON,
pour nous avoir ouvert largement leurs bibliographies.*



RECAPITULATIF
DES TABLEAUX ET DES COURBES



1 - Courbe classique 13

2 - Normale des insulinémies sous H. G. P. O. 26

3 - Schémas des glycémies et insulinémies
Témoins, Diabètes potentiels biologiquement normaux,
Obèses biologiquement normaux, Diabètes rénaux 28

4 - Chez les sujets hyperinsuliniques obèses ou non obèses -
diabètes latents - diabètes asymptomatiques 29

5 - Diabètes I - Diabètes intermédiaires - diabètes II 30

6 - Test de FAJANS et CONN 32

7 - Test au Tolbutamide de UNGER et MADISSON
glycémies sous tolbutamide, courbe A
insulinémies sous tolbutamide, courbe B 34

8 - Dosage des acides gras libres sous HGPO 36

9 - Dosage du Glucagon sous H. G. P. O. 38

10 - Dosage de l'hormone de croissance sous H. G. P. O. 40

11 - Comparaison des différentes classifications des diabètes 45

12 - Diabètes potentiels 47

13 - Physiologie de l' H. G. P. O.. 57

14 - Pourcentage des courbes plates des hommes
et femmes par tranches d'âge (10 à 40 ans) 62

15 - Histogrammes des insulinémies des femmes
temps 30' 68

16 - Histogrammes des insulinémies des femmes
temps 60' 69

17 - Histogrammes des insulinémies des hommes
temps 30' 71

18 - Histogrammes des insulinémies des hommes
temps 60' 72

TABLE DES MATIERES



INTRODUCTION 1

FONCTIONNEMENT DU C. P. D. R. L. (Centre de Prophylaxie du Diabète
de la Région Lyonnaise) 2

P R E M I E R E P A R T I E

HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE PAR VOIE ORALE

I - PRINCIPE 7

II - CONDITIONS EXPERIMENTALES 8

1⁰) Au niveau du sujet 8

2⁰) Au niveau de la technique 9

III - METHODE 12

1⁰) Nature du prélèvement 12

2⁰) Techniques utilisées 12

3⁰) Résultats — Courbe normale 12

4⁰) Courbes originales 14

IV - CRITERES DE NORMALITE 16

a) Fonction de l'âge 18

b) Fonction de la grossesse 19

V - CAUSES D'ERREURS 20

1⁰) Au niveau de l'exécution 20

2⁰) Au niveau du patient 20

3⁰) Au niveau de l'interprétation 21

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

I - EXAMENS PRATIQUES AU C. P. D. R. L. 23

1⁰) Glycosurie 23

2°)	Vitesse de sédimentation	23
3°)	Uricémie	23
4°)	Bilan des graisses	24
5°)	Insulinémie	25
6°)	Biopsie de peau	27
II	- EXAMENS COMPLEMENTAIRES PRATIQUES DANS DES CAS PARTICULIERS	31
1°)	Test Cortisone - Glucose : H.G.P.O. -C. ou Test de CONN	31
2°)	Test au Tolbutamide intra-veineux	33
III	- EXAMENS "DE RECHERCHE ORIENTEE"	35
1°)	Acides gras libres plasmatiques	35
2°)	Le Glucagon plasmatique	37
3°)	S.T.H. ou somathormone plasmatique	37

TERMINOLOGIE DES DIABETES

I	- DIABETES SECONDAIRES	42
II	- DIABETES VRAIS	44
III	- CAS PARTICULIERS	48
1°)	Obésité	48
2°)	Diabète rénal	50

DEUXIEME PARTIE

TRAVAUX PERSONNELS
LES COURBES PLATES

I	- PHYSIOLOGIE DE L' H. G. P. O.	55
1°)	Absorption digestive	55
2°)	Assimilation cellulaire	55
3°)	Fixation et Régulation hépatiques	55
4°)	Régulation hormonale	56
5°)	Système nerveux autonome : S.N.A.	56
II	- DEFINITION D'UNE COURBE PLATE	58
III	- FREQUENCE	60

IV - AGE 61

V - MOTIFS DE CONSULTATION 63

VI - ETUDE DES GLYCEMIES 65

VII - ETUDE DES INSULINEMIES 66

VIII - RELATIONS DES COURBES PLATES AVEC LES DIAGNOSTICS DES DOSSIERS 74

IX - PROTOCOLE D'ETUDE ET METHODES DE TRAVAIL D'AVENIR 76

1⁰) Deuxième épreuve d' H. G. P. O. 76

2⁰) Dosages complémentaires. 77

X - EXPOSE, CRITIQUE DES DIFFERENTES HYPOTHESES RELEVES DANS
LA LITTERATURE 78

CONCLUSIONS 80

BIBLIOGRAPHIE 82

RECAPITULATIF DES TABLEAUX ET DES COURBES 91



